

Kopie

Rapport

Voedingssupplementen bij ernstige stofwisselingsziekten

Op 29 november 2012 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2012009410

Afdeling

ZORG-ZA

Auteur

mw. drs. A.J. Link

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 89 59

Inhoud:

<i>pag.</i>	
	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	1.a. Aanleiding
1	1.b. Verzoek minister
2	1.c. leeswijzer
3	2. Achtergrondinformatie
3	2.a. Afbakening
4	2.b. Medische achtergrondinformatie
4	2.b.1. Stofwisselingsziekten
6	2.c. Huidige praktijk
8	3. Voedingsmiddel, geneesmiddel of iets anders?
8	3.a. Inleiding
8	3.b. Conclusie
8	3.b.1. Thiamine
9	3.b.2. Biotine
9	3.b.3. Arginine
10	4. Plaatsbepaling
10	4.a. Inleiding
10	4.b. Conclusie
10	4.b.1. Farmaceutische zorg
10	4.b.2. Medisch-specialistische zorg
13	4.b.3. Conclusie plaatsbepaling
14	5. Beoordeling pakketprincipes
14	5.a. Noodzakelijkheid
14	5.a.1. Ziektelast
14	5.a.2. Financiële toegankelijkheid
15	5.a.3. Conclusie noodzakelijkheid
15	5.b. Effectiviteit
15	5.b.1. Thiamine
16	5.b.2. Biotine
16	5.b.3. Arginine
16	5.b.4. Conclusie effectiviteit
16	5.c. Kosteneffectiviteit
17	5.d. Uitvoerbaarheid
19	5.e. Conclusie pakketprincipes
20	6. Consultatie en advies ACP
20	6.a. Inhoudelijke en bestuurlijke consultatie
20	6.b. Advies ACP
22	7. Eindoordeel CVZ

22	7.a. Standpunt
23	7.b. Advies
24	8. Literatuurlijst

Bijlagen

1. Brief ministerie van VWS
2. Achtergrondrapportage stand van de wetenschap en praktijk thiamine
3. Achtergrondrapportage stand van de wetenschap en praktijk biotine
4. Achtergrondrapportage stand van de wetenschap en praktijk arginine
5. Wet- en regelgeving hoofdstuk 3 en 4
6. Reacties partijen

Opgesteld in samenwerking met:

- Dhr. H.M. Gaasbeek Janzen (arts)
- Mw. mr. F.J.L. Roepnarain
- Mw. dr. C.M.J. van der Meijden
- Mw. mr. J. Hallie
- Mw. mr. R. Roelse
- Mw. mr. A.M.C. van Saase
- Mw. drs. P.I. Polman MPH

Samenvatting

Aanleiding

De afdeling Metabole Ziekten Emma Kinderziekenhuis/AMC heeft de minister een brief gezonden (bijlage 1) omdat zich in de praktijk problemen voordoen omdat bepaalde middelen bij stofwisselingsziekten niet vergoed worden. Vanwege dit vergoedingsprobleem heeft de minister van VWS met haar brief van 12 december 2011 (bijlage 1) het CVZ verzocht om een uitvoeringstoets 'aanspraak voedingssupplementen'. Drie voedingssupplementen werden als voorbeeld genoemd, namelijk thiamine, biotine en arginine.

Plaatsbepaling

We zijn begonnen met de vraag 'waar hebben we het over', welk 'etiket' kan geplakt worden op de middelen biotine, thiamine en arginine? Dit met als doel om vervolgens te bepalen of en zo ja, onder welke te verzekeren prestatie deze middelen thuishoren. Dit klinkt eenvoudig, maar bleek geen eenvoudige exercitie. We hebben moeten concluderen dat de term 'voedingssupplementen' de lading niet volledig dekt. De genoemde middelen hebben een verschillend 'etiket' en in geval van thiamine zelfs twee 'etiketten' (geneesmiddel en voedingssupplement). Biotine bleek een voedingssupplement en arginine bleek zowel geen geneesmiddel als voedingssupplement te zijn. Het lijkt erop dat aminozuren niet vallen onder een specifieke wettelijke definitie op basis waarvan een 'etiket' geplakt kan worden.

Farmacie of medisch-specialistische zorg?

Vervolgens zijn we gaan kijken onder welke te verzekeren prestatie deze middelen thuishoren. Op grond van de Zorgverzekeringswet en het Besluit zorgverzekering hebben we geconcludeerd dat er inderdaad geen sprake is van verzekerde farmaceutische zorg. Daarna hebben we verkend of deze middelen onder de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden (verder: medisch-specialistische zorg zouden kunnen vallen. Het CVZ-rapport 'Afbakening hulpmiddelenzorg en geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden', bleek hierbij behulpzaam. Hierin zijn criteria opgenomen op basis waarvan geoordeeld kan worden of een bepaald hulpmiddel onder de medisch-specialistische zorg valt. Deze criteria bleken ook toepasbaar op deze middelen. Op basis van deze criteria (ernstige aandoening, voorgeschreven door medisch-specialist, achterwachtfunctie of spoedeisende zorg kan nodig zijn) concluderen wij dat deze middelen behoren tot de medisch-specialistische zorg (mits is voldaan aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk').

Effectief?

Uit de individuele achtergrondrapportages 'stand van de wetenschap en praktijk' blijkt dat er bij alle drie de middelen voldaan is aan dit criterium. We concluderen dan ook dat er sprake is van verzekerde zorg in het kader van de medisch-specialistische zorg.

Pakketprincipes

Ook hebben we aan de hand van de pakketprincipes beoordeeld of het gewenst is dat deze middelen voor vergoeding in aanmerking komen. We zijn van oordeel dat er sprake is van kosteneffectieve behandelingen van aandoeningen met een hoge ziektelast. Ook in de uitvoering verwachten we geen grote problemen en de kosten op macroniveau zijn laag. Daarnaast zijn de jaarlijkse kosten van biotine en arginine hoog. Op basis van de prijs van thiamine zou gesteld kunnen worden dat de jaarlijkse kosten dermate laag zijn dat die voor eigen rekening zouden kunnen komen. Echter, omdat sprake is van medisch-specialistische zorg, betekent dit dat de bekostiging via de DBC-systematiek verloopt. De kosten van al deze middelen gaan dus deel uitmaken van één of meer zorgproducten. Omdat een zorgproduct niet deelbaar is in een verzekerd en onverzekerde deel, zijn we tot op heden bij beoordeling of zorg voor eigen rekening kan komen aangesloten bij de integrale systematiek van de bekostiging. Het hiervan afwijken is een precedent dat vergaande gevolgen heeft voor de beoordeling of onderdelen van de medisch-specialistische zorg voor eigen rekening kunnen komen. We blijven dan ook van oordeel dat de kosten van de integrale behandeling van deze stofwisselingsziekten, inclusief de toegepaste voedingssupplementen, te hoog zijn om voor eigen rekening te komen. We zullen wel ten principale een nadere verkenning doen naar de toepassing van dit criterium, waarbij we ook facetten als de wijze van bekostiging en het eigen risico zullen betrekken. Op basis van toetsing aan de pakketprincipes concluderen wij dat deze middelen voor vergoeding in aanmerking zouden moeten komen.

Consultatie

Dit rapport is geconsulteerd bij de belanghebbende partijen. Zij konden zich allen vinden in de conclusies van dit rapport.

Overige voedings-supplementen

Het verzoek van de minister was naast toetsing aan de pakketprincipes ook de andere vitamines of mineralen waarbij naar het inzicht van het CVZ de problematiek soortgelijk is, mee te nemen in de analyse. Er bestaan nog ongeveer 15-20 andere voedingssupplementen waarbij de problematiek soortgelijk is. De kinderartsen metabole ziekten zullen de overige voedingssupplementen in kaart brengen inclusief de bijbehorende wetenschappelijke literatuur. Indien aan de wettelijke criteria is voldaan zouden deze middelen eveneens voor vergoeding in aanmerking kunnen komen. Een standpunt van het CVZ is in principe niet nodig, tenzij zorgverzekeraars en/of de kinderartsen metabole ziekten twijfelen over het feit of voldaan is aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. In dat geval kan het CVZ over het betreffende voedingssupplement een standpunt uitbrengen.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

AMC

De afdeling Metabole Ziekten Emma Kinderziekenhuis/AMC heeft de minister een brief gezonden (bijlage 1) omdat zich in de praktijk problemen voordoen omdat bepaalde middelen bij stofwisselingsziekten niet vergoed worden. Hieronder is een samenvatting uit deze brief opgenomen.

Het gaat om zeldzame, vaak ernstige, chronische ziekten. In Nederland worden deze patiënten vrijwel uitsluitend behandeld via de afdeling metabole ziekten van Universitair Medisch Centra's (UMC's). Het gaat om meer dan 200 verschillende 'weesziekten' en geschat wordt dat er in Nederland zo'n 6000 patiënten in leven zijn met één van deze ziekten.

Het probleem hierbij is dat er bepaalde 'medicijnen' beschikbaar zijn die bewezen effectief zijn, maar die niet op de lijst van het GVS staan, aldus het AMC. De reden hiervoor is, volgens het AMC, dat deze middelen worden gezien als voedingssupplementen waardoor de verzekering niet gehouden is aan vergoeding. Dit levert voor de patiënten en familieleden, maar ook voor de betrokken artsen, een vaak moeizame strijd op, waarna meestal na de nodige correspondentie uiteindelijk een machtiging op coulancebasis voor 1 jaar verkregen wordt. Het AMC voegt hieraan toe dat het hier middelen betreft die door de (internationale) beroepsgroep erkend worden als 'medicijn' voor de betreffende ziekten. Volgens het AMC zal het niet lukken om deze middelen via de normale weg op de lijst van het GVS te krijgen, omdat RCT's niet mogelijk zijn; het gaat namelijk vaak om zeer zeldzame ziekten. Omdat de meeste middelen vrij verkrijgbaar zijn is het voor farmaceutische bedrijven niet aantrekkelijk om de middelen als formele medicijnen op de markt te brengen.

Voorbeelden

Voorbeelden die het AMC noemt zijn:

- *Thiamine (vitamine B1) bij patiënten met een thiamine responsieve deficiëntie van het enzym pyruvaat dehydrogenase.*
- *Biotine (vitamine H of B8) dit middel voorkomt zeer ernstige mentale retardatie bij patiënten met biotinidase deficiëntie. Op deze ziekte worden sinds 1 januari 2007 alle in Nederland geboren kinderen onderzocht middels de hielprik screening.*
- *Arginine (een aminozuur) bij de behandeling van patiënten met aangeboren enzymdeficiënties in de ureumcyclus. Onbehandeld leidt deze ziekte tot levensbedreigende crisis.*

1.b. Verzoek minister

Uitvoeringstoets

Vanwege dit vergoedingsprobleem heeft de minister van VWS met haar brief van 12 december 2011 (bijlage 1) het CVZ verzocht om een uitvoeringstoets 'aanspraak voedingssupplementen'. De minister verzoekt het CVZ te

***Duiding en
pakketprincipes***

onderzoeken of voedingssupplementen (zoals genoemd in de brief van het Academisch Medisch Centrum (AMC)), uitgaande van de pakketprincipes (noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) in het basispakket opgenomen dienen te worden. Aanvullend vraagt de minister om andere vitamines of mineralen waarbij naar het inzicht van het CVZ de problematiek soortgelijk is, eveneens mee te nemen in de analyse.

Zoals uit de komende hoofdstukken zal blijken zijn we zoals gewoonlijk gestart met een 'duiding'. We concluderen dat de middelen biotine, thiamine en arginine voor vergoeding in aanmerking komen op basis van de huidige te verzekeren prestaties. Strikt genomen vallen deze middelen al onder de aanspraak. Het CVZ heeft de drie genoemde middelen daarnaast getoetst aan de pakketprincipes om te beoordelen of vergoeding op grond van de basisverzekering gewenst is. We concluderen op grond van deze beoordeling dat het gewenst is dat deze middelen onderdeel uitmaken van het basispakket. De kinderartsen metabole ziekten brengen de overige voedingssupplementen in kaart (inclusief de bijbehorende wetenschappelijke literatuur) waarbij de problematiek vergelijkbaar is. Indien aan de wettelijke criteria is voldaan zouden deze middelen eveneens voor vergoeding in aanmerking kunnen komen.

1.c. leeswijzer

In hoofdstuk 2 bakenen we de inhoud van het rapport af, is medische achtergrondinformatie opgenomen over de drie genoemde stofwisselingsziekten en staat in het kort de huidige praktijk beschreven. Hoofdstuk 3 beantwoordt aan de hand van de relevante wet- en regelgeving de vraag welk 'etiket' (voedingssupplement, geneesmiddel of iets anders?) geplakt kan worden op de drie genoemde middelen. In hoofdstuk 4 duidt het CVZ aan de hand van de relevante wet- en regelgeving of er sprake is van een te verzekeren prestatie en zo ja, onder welke te verzekeren prestatie vallen deze middelen. In hoofdstuk 5 besteden we aandacht aan de pakketprincipes. Aan de hand van deze pakketprincipes bepaalt het CVZ in dit hoofdstuk of deze zorg voor vergoeding in aanmerking zou moeten komen of niet. In hoofdstuk 6 staan de partijen opgenomen die geconsulteerd zijn en het advies van de Adviescommissie Pakket (ACP). Hoofdstuk 7 omvat het definitieve standpunt en advies.

2. Achtergrondinformatie

2.a. Afbakening

Plaatsbepaling middelen

Dit rapport beperkt zich tot de beoordeling van de drie hierboven genoemde voedingssupplementen (biotine, thiamine en arginine) bij de drie aangeboren zeldzame stofwisselingsziekten. Daarnaast gaan we in op de plaatsbepaling van middelen bij deze stofwisselingsziekten binnen de te verzekeren prestaties.

Dit rapport richt zich dus niet op voedingssupplementen als aanvulling op de normale voeding, maar alleen op die middelen die als medisch-specialistische behandeling ingezet worden bij (aangeboren) stofwisselingsziekten.

Soortgelijke problematiek

Uit de brief van het AMC concludeerden we dat de drie genoemde middelen slechts voorbeelden waren. Onduidelijk was echter om hoeveel middelen het ging. Na een gesprek met kinderarts metabole ziekten prof. dr. Wijburg van het AMC bleek dat er nog ongeveer 15-20 andere voedings-supplementen bij stofwisselingsziekten bestaan waarbij sprake is van een vergoedingsprobleem. Afgesproken is dat we de drie genoemde middelen beoordelen en bekijken op welke plaats in de wet- en regelgeving deze middelen thuishoren. De kinderartsen metabole ziekten zullen de overige voedingssupplementen in kaart brengen inclusief de bijbehorende wetenschappelijke literatuur. Indien aan de wettelijke criteria is voldaan zouden deze middelen eveneens voor vergoeding in aanmerking kunnen komen.

Reactie VKS

De patiëntenvereniging VKS heeft in zijn reactie aangegeven het jammer te vinden dat we slechts uitspraak doen over drie middelen, terwijl de problematiek bij meer middelen hetzelfde is. Het CVZ heeft zich weliswaar beperkt tot drie middelen wat betreft het oordeel 'stand van de wetenschap en praktijk', maar geeft in het hoofdstuk plaatsbepaling aan dat vergelijkbare middelen bij de ernstige stofwisselingsziekten onder de te verzekeren prestatie 'geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden' vallen indien voldaan is aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. De geneeskundige zorg is een open omschrijving, dit houdt in dat er in de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving geen 'lijstje' is opgenomen welke zorg wel voor vergoeding komt en welke niet. Bij deze te verzekeren prestatie is het dan ook niet nodig dat het CVZ over alle middelen een standpunt inneemt of sprake is van verzekerde zorg of niet. Alleen indien, in dit geval, zorgverzekeraars, kinderartsen metabole ziekten en/of patiënten twijfelen over het feit of voldaan is aan dit wettelijke criterium kan het CVZ over het betreffende voedingssupplement een standpunt uitbrengen (eventueel in het kader van een geschil tussen verzekerde en zorgverzekeraar).

Reactie NVK

De Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde (NVK) heeft een vergelijkbare vragen. De NVK zou graag zien dat het CVZ één keer per jaar een lijstje vaststelt. We zullen niet jaarlijks een lijstje uitbrengen van middelen die voor vergoeding in aanmerking komen. In een open omschrijving zoals de geneeskundige zorg is het niet zo dat een behandeling pas voor vergoeding in aanmerking komt indien wij hierover een positief standpunt hebben uitgebracht. Zoals hierboven reeds beschreven zullen wij alleen uitspraken doen over behandeling waarbij het voor partijen onduidelijk is of is voldaan aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

2.b. Medische achtergrondinformatie

2.b.1. Stofwisselingsziekten

Stofwisseling betekent dat er in de lichaamscellen stappen plaatsvinden waarbij de ene stof wordt omgezet in een andere stof. Stofwisseling heeft onder meer de volgende functies:

- De omzetting van voedingsstoffen in bouwstoffen en energie;
- Het gebruik van bouwstoffen en energie als bron voor alle biologische processen;
- Het verwerken van afvalstoffen;
- De aanmaak en het gebruik van reserves.

Stofwisselingsstoornis

De stofwisseling vindt plaats in een lichaamscel en maakt gebruik van enzymen die door de cel worden gemaakt. Als zo'n enzym niet goed werkt of ontbreekt, worden stoffen niet verder omgezet of afgebroken. Dan is er sprake van een stofwisselingsziekte. De gevolgen zijn voor elk enzymdefect, en dus voor elke stofwisselingsziekte, anders.'

Verteringsstoornis

Een stofwisselingsstoornis dient niet verward te worden met een verteringsstoornis. Voedsel bestaat uit verschillende voedingsstoffen: eiwitten, koolhydraten, vetten, vitaminen en mineralen. Voor vertering van voedsel zijn in het maagdarmkanaal enzymen aanwezig. Deze enzymen worden bijvoorbeeld aangemaakt door speekselklieren of de alvleesklier. Wanneer een van deze enzymen ontbreekt, dan ontstaat een verteringsstoornis. De voedingsstoffen worden niet goed afgebroken in het maagdarmkanaal en verlaten het lichaam met de ontlasting. De stofwisseling vindt plaats in de lichaamscel en maakt gebruik van enzymen die door de cel zelf worden gemaakt. Wanneer een enzym niet door de cel gemaakt kan worden ontstaat een stofwisselingsstoornis. De stoffen zijn dan wel opgenomen in de cel, maar kunnen niet verder verwerkt worden, omdat het enzym dat een rol speelt bij de omzetting ontbreekt.'

Prevalentie/ incidentie

Stofwisselingsziekten zijn erfelijke ziekten. Er bestaan ongeveer 600 verschillende stofwisselingsziekten. Deze ziekten zijn zeldzaam. Erfelijke stofwisselingsziekten komen

niet vaker voor dan 1 op de 10.000 levend geboren kinderen. Per jaar komen er ongeveer 800 nieuwe patiënten bij. De NVK acht het genoemde aantal van 800 nieuwe patiënten met stofwisselingsziekten relatief hoog. Volgens de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases ligt het gemiddeld rond de 300-400 nieuwe patiënten per jaar. De NVK verwacht dan ook dat de kostenberekening lager zal uitkomen. Echter, wij hebben bij de pakketprincipes 'noodzakelijkheid' en 'uitvoerbaarheid' niet met deze 800 patiënten gerekend, maar met de prevalentiegegevens van de drie specifiek genoemde stofwisselingsziekten.

PHDC (thiamine)

Pyruvaat dehydrogenase complex (PHDC) deficiëntie

Pyruvaat dehydrogenase complex (PHDC) deficiëntie is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Door een defect in de stofwisseling van pyruvaat hebben patiënten met PHDC te hoge melkzuurwaarden in hun bloed: hun bloed is verzuurd. De aandoening gaat gepaard met in ernst variërende neurologische afwijkingen en verstandelijke achteruitgang. In ernstige gevallen is sprake van ernstige verzuring binnen een paar dagen na de geboorte. Als gevolg hiervan kunnen spierzwakte, epileptische aanvallen en spasticiteit optreden. Lactaat acidose, psychomotore retardatie en het Leigh syndroom¹ leiden tot vroeg overlijden of ernstige handicap. In minder ernstige gevallen komen alleen terugkerende periodes van verstoorde spiercoördinatie (ataxie) voor, vaak geassocieerd met een verkoudheid of een vergelijkbare milde infectie. Soms is bij deze aandoening sprake van een vertraagde groei.^{2,3}

Behandeling van PHDC deficiëntie bestaat, naast het corrigeren van symptomen zoals lactatacidose, uit een ketogeen dieet om de endogene productie van toxische metabolieten te beperken. Bij thiamine responsieve PHDC deficiëntie is suppletie van thiamine aangewezen om de enzymatische reactiviteit te verhogen.

Meer informatie over PHDC en thiamine is opgenomen in de achtergrondrapportage stand van de wetenschap en praktijk thiamine (bijlage 2).

BTD (biotine)

Biotinidase deficiëntie

Biotinidase deficiëntie (BTD) is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Bij deze aandoening is er een tekort aan het enzym biotinidase. Biotinidase is een enzym dat de vitamine biotine vrijmaakt. Biotine heeft een belangrijke taak bij de vet- en suikerstofwisseling en de productie van vetzuren.

Kinderen met BTD (indien niet behandeld) vertonen meestal neurologische afwijkingen en huidaandoeningen. Epileptische aanvallen en verminderde spierspanning zijn de meest

¹ Infantile subacute necrotizing encephalomyopathy (Het syndroom van Leigh is een mitochondriëel syndroom)

voorkomende symptomen⁴. De symptomen gehoorverlies, verminderd gezichtsvermogen en gemiddelde of ernstige ontwikkelingsachterstand zijn vaak onomkeerbaar. Indien onbehandeld kan biotinidase deficiëntie leiden tot coma (10 à 20 procent van de patiënten⁵) en/of de dood⁶. Behandeling van BTB bestaat uit het levenslang toedienen van vrije biotine. Meer informatie over biotinidase deficiëntie is opgenomen in de achtergrondrapportage stand van de wetenschap en praktijk biotine (bijlage 3).

Ureumcyclus (arginine)

Ureumcyclus enzymdeficiëntie

Het menselijk lichaam breekt eiwitten af tot aminozuren en hierbij komt ammoniak vrij. Hoge concentraties van ammoniak zijn toxisch. Om hoge ammoniakconcentraties te reduceren gebruikt het lichaam twee enzymatische processen. Als het ene proces (de ureumcyclus) niet adequaat functioneert dan raakt op een gegeven moment de glutaminevorming, het tweede proces, verzadigd. Hierdoor kan een levensgevaarlijke toestand genaamd hyperammoniëmie ontstaan. Hyperammoniëmie kan leiden tot coma, neurotoxiciteit en overlijden.

Bij neonatale hyperammoniëmie ten gevolge van een ureumcyclusdefect zijn de eerste symptomen herkenbaar vanaf 24 tot 72 uur na de geboorte. Er is dan sprake van een complete enzymdeficiëntie.

Het klinisch beeld dat gezien wordt bij neonaten komt voor de verschillende enzymdeficiënties sterk overeen. Symptomen zijn onder meer braken, lethargie (inactiviteit), convulsies (stuiptrekkingen) en coma. De mortaliteit is hoog. Bij het merendeel van de overlevende kinderen wordt ernstig cognitief disfunctioneren aangetoond. Bij partiële enzymdefecten treden de symptomen na de neonatale periode op. De symptomen zijn veelal milder en bestaan o.a. uit braken, prikkelbaarheid en lethargie. De mate van mentale retardatie en mortaliteit ligt lager dan bij neonaten. Er bestaan verschillende behandelingstrategieën. Een van de strategieën is suppletie van arginine.

Meer informatie over ureumcyclus enzymdeficiëntie en arginine is opgenomen de achtergrondrapportage stand van de wetenschap en praktijk arginine (bijlage 4).

2.c. Huidige praktijk

In de huidige praktijk zijn deze patiënten onder behandeling bij een kinderarts metabole ziekten of een gespecialiseerde internist in een academisch medisch centrum. In de meeste gevallen komt een patiënt ten minste twee keer per jaar op consult bij zijn specialist. Indien een behandeling met een middel nodig en mogelijk is, schrijft de specialist het middel inclusief de dosering voor. De dosering is vaak afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Met het recept gaat de patiënt naar de apotheek (thuisapotheek) om het middel af te halen. Deze middelen worden ook bij drogisterijen en internetwinkels

aangeboden, echter vaak niet in de doseringen zoals die bij deze aandoeningen nodig zijn. Op dit moment worden deze middelen niet door de zorgverzekeraars vergoed. Sommige patiënten krijgen de middelen door hun zorgverzekeraar uit coulance vergoed.

3. Voedingsmiddel, geneesmiddel of iets anders?

3.a. Inleiding

'Etiket'

We zijn begonnen met de vraag 'waar hebben we het over', welk 'etiket' kan geplakt worden op de middelen biotine (vitamine H of B8), thiamine (vitamine B1) en arginine (aminozuur)? Dit met als doel om vervolgens te bepalen of en zo ja, onder welke te verzekeren prestatie deze middelen thuishoren (zie paragraaf XX). In dit hoofdstuk staat beschreven welk 'etiket' geplakt kan worden op de verschillende middelen.

Geen eenvoudige exercitie

Dit klinkt eenvoudig, maar bleek geen eenvoudige exercitie. Het artikel 'Geneesmiddel, medisch hulpmiddel of voedingssupplement' van Hulshof et al. (2009) maakt dit op een leuke manier inzichtelijk. In het artikel wordt gesproken van een grijs gebied bij de classificatie van geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en voedingssupplementen, waardoor veel problemen ontstaan. Zo beschrijft het artikel dat producenten en bevoegde overheden vaak vechtend over straat rollen, waarbij de zaak eindigt voor de rechter, en ook daar wordt vaak hevig doorgevochten. Dat is niet zonder reden, legt het artikel uit. Een geneesmiddel moet namelijk aan striktere eisen voldoen dan medische hulpmiddelen of voedingssupplementen, om tot de markt toegelaten te worden. In sommige gevallen biedt het grijze gebied dat tussen deze producten bestaat dus kansen voor producenten en handelaren om kosten te besparen, het product op meer plaatsen in de schappen te krijgen, en meer reclame te mogen maken. Het artikel beschrijft dat omdat de Europese wetgever er niet in is geslaagd om in alle gevallen een duidelijk onderscheid aan te brengen tussen bovengenoemde categorieën, er een behoorlijke hoeveelheid jurisprudentie van het Europese Hof van Justitie is ontstaan ten aanzien van de exacte definitie van een geneesmiddel. Dit laat onverlet dat een product op basis van beschikbare wetenschappelijke informatie in Nederland als een voedingssupplement en in Frankrijk als een geneesmiddel naar werking kan worden gekwalificeerd⁷.

Voor het beantwoorden van de vraag 'waar hebben we het over?' is de wet- en regelgeving zoals opgenomen in bijlage 5 relevant.

3.b. Conclusie

3.b.1. Thiamine

Thiamine geneesmiddel

Thiamine (Vitamine B1) is geregistreerd als geneesmiddel. Het gaat dan om de volgende doseringen: Thiamine HCl 25 PCH, tabletten 25 mg, 50 mg en 100 mg en Thiamine HCl Apotex 25 mg, 50 en 100 mg tabletten.

De geneesmiddelen in deze dosering zijn niet opgenomen in het GVS omdat het zelfzorgmiddelen (OTC)² zijn en worden daarom niet vergoed vanuit de basisverzekering.

***Ook voedings-
supplement***

Thiamine (vitamine B1) is ook opgenomen op bijlage 1 van de Warenwetregeling Voedingssupplementen. Zoals eerder al beschreven is er geen sprake van een voedingssupplement indien het ingrediënten bevat die op grond van de Geneesmiddelenwet als geneesmiddel kunnen worden gezien. Thiamine is een geregistreerd geneesmiddel maar staat ook genoemd op bijlage 1 van de Warenwetregeling voedingssupplementen. Dit geeft maar weer aan dat een 'etiket' plakken op bepaalde middelen niet altijd eenvoudig is. De wet- en regelgeving lijkt op dit punt strijdig.

3.b.2. Biotine

Geen geneesmiddel

Biotine is als eindproduct niet geregistreerd als geneesmiddel, maar wordt als werkzame stof gebruikt in twee geregistreerde geneesmiddelen: Soluvit N en Cernevit. Soluvit N is een poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie. Soluvit N bestaat uit de in water oplosbare vitamines. Het is bedoeld als toevoeging aan direct in het bloed toegediende voeding (parenterale voeding) via een infuus, om een tekort aan deze vitamines te voorkomen bij zowel volwassenen als kinderen ouder dan 10 jaar.

***Wel voedings-
supplement***

Biotine (vitamine H of B8) is opgenomen op bijlage 1 van de Warenwetregeling Voedingssupplementen.

3.b.3. Arginine

Geen geneesmiddel

Arginine is als eindproduct eveneens niet geregistreerd als geneesmiddel, maar wordt als werkzame stof gebruikt in diverse infusievloeistoffen.

***Geen voedings-
supplement***

Arginine is niet opgenomen op bijlage 1 van de Warenwetregeling Voedingssupplementen. Arginine is dus geen voedingssupplement.

Arginine

Arginine is een aminozuur. Het lijkt erop dat aminozuren niet vallen onder een specifieke wettelijke definitie op basis waarvan een 'etiket' geplakt kan worden.

² Bron FK zoekterm <thiamine>

4. Plaatsbepaling

4.a. Inleiding

**Voedings-
supplement dekt de
lading niet**

Uit het vorige hoofdstuk blijkt dat de term 'voedingssupplementen' de lading niet volledig dekt. De genoemde middelen hebben een verschillend 'etiket' en in geval van thiamine zelfs twee 'etiketten'. Dit maakt het duiden van deze middelen niet eenvoudiger.

Duiding

De gedachte bij het ministerie van VWS was dat deze middelen niet onder de huidige te verzekeren prestatie vielen omdat deze middelen niet in het GVS waren opgenomen. Echter, wellicht dat er onder de huidige te verzekeren prestatie toch sprake is van verzekerde zorg, namelijk in het kader van de te verzekeren prestatie 'geneeskundige zorg zoals medisch-specialistische zorg). In de onderstaande paragrafen bekijken we eerst of er inderdaad op grond van de te verzekeren prestatie farmaceutische zorg geen aanspraak bestaat.

Vervolgens bespreken we of deze zorg geduid kan worden als medisch-specialistische zorg.

De wet- en regelgeving zoals opgenomen in bijlage 5 is relevant bij de beantwoording van deze vragen.

4.b. Conclusie

**Geen
farmaceutische
zorg**

4.b.1. Farmaceutische zorg

Op grond van artikel 10, sub c, van de Zvw en artikel 2.8 van het Bzv is er in het geval van deze drie middelen inderdaad geen sprake van verzekerde farmaceutische zorg. Een geneesmiddel komt voor vergoeding in aanmerking indien het middel is geregistreerd en is opgenomen in het GVS.

Genoemde middelen voldoen niet aan deze voorwaarden. Thiamine is een geregistreerd geneesmiddel maar is niet opgenomen in het GVS. Biotine en arginine zijn beide niet geregistreerd als geneesmiddel. Daarnaast zijn deze middelen ook niet te duiden als dieetpreparaten zoals bedoeld in artikel 2.8 Bzv. Bij voedingssupplementen in het algemeen en de genoemde middelen is geen sprake van een gemodificeerd product (het is niet chemisch en/of fysisch gewijzigd). Gezien de incidentie komen deze middelen ook niet in aanmerking voor vergoeding op grond van artikel 2.8, eerste lid, onderdeel b, sub 3.

**Medisch-
specialistische
zorg?**

4.b.2. Medisch-specialistische zorg

We hebben vervolgens gekeken of deze zorg geduid kan worden als medisch-specialistische zorg.

**Nota van
toelichting Bzv**

In de Nota van toelichting bij artikel 2.4 van het Bzv is het volgende opgenomen:

Onder geneeskundige zorg vallen ook de materialen die er toe bijdragen dat de arts of een andere hulpverlener

**Ziekenhuis-
verplaatste zorg**

geneeskundige zorg verleent. Vaak bestaat de geneeskundige zorg slechts of voor een groot deel uit de toepassing van materialen, zoals genees-, verband of hulpmiddelen. Te denken valt aan behandeling met chemotherapie, het aanbrengen van gipsverband, het plakken van een pleister en het hechten van een wond. De toepassing van bepaalde materialen is dan juist de geneeskundige zorg. Ook ten behoeve van onderzoek kunnen materialen nodig zijn, bijvoorbeeld contrastvloeistoffen bij röntgenonderzoek. Zo was dat onder de Ziekenfondswet. Dat is met de invoering van de Zvw niet anders geworden. Dit betekent dat materialen als genees-, verband-, of hulpmiddelen die door de hulpverlener als onderdeel van de zorg worden toegepast, onder de geneeskundige zorg vallen, zoals die in deze bepaling is geregeld. Krijgt een verzekerde een voorschrift mee om genees-, verband-, of hulpmiddelen aan hem te laten leveren voor gebruik buiten de praktijk van de hulpverlener dan wel buiten de instelling waaraan de hulpverlener verbonden is, dan valt deze zorg onder artikel 2.8 of artikel 2.9.

Zoals al eerder in het CVZ-rapport afbakening hulpmiddelenzorg en geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden (rapportnummer 280) houdt deze toelichting geen rekening met ziekenhuisverplaatste zorg.

De bovenstaande passage uit de Nota van toelichting sluit slechts ten dele aan op de onder de Ziekenfondswet geregelde *geïntegreerde verstrekking welke door of vanwege een ziekenhuis geleverd wordt*. De toen gehanteerde terminologie laat nadrukkelijk zien dat het gaat om zorg die door of vanwege het ziekenhuis geleverd werd. Ook opname, verzorging, paramedische zorg, farmaceutische zorg en hulpmiddelenzorg konden deel uitmaken van deze geïntegreerde verstrekking, mits er een zorginhoudelijke noodzaak is. Er werd voor de aanspraak geen onderscheid gemaakt naar de plaats van de behandeling. Dit betekent dat onder de geïntegreerde verstrekking ook transmurale ofwel ziekenhuisverplaatste zorg kon vallen.

Als je deze middelen als een geneesmiddel zou zien, zou je uit de toelichting kunnen concluderen dat, omdat de middelen buiten de praktijk of instelling worden gebruikt, deze middelen onder de farmaceutische zorg vallen. Dit is echter bij deze middelen niet het geval. Ook het door de minister nieuw ingezette beleid (medisch-specialistische geneesmiddelen) laat zien dat niet zonder meer geldt dat indien een voorschrift voor een geneesmiddel wordt gegeven voor gebruik buiten de instelling er sprake is van farmaceutische zorg (bijvoorbeeld TNF-alfaremmers). De vraag die vervolgens beantwoord dient te worden is of er sprake is van een geïntegreerde verstrekking welke door of vanwege een ziekenhuis geleverd wordt, waarvoor een zorginhoudelijke noodzaak is.

**Afbakening
hulpmiddelenzorg**

Voor de afbakening tussen hulpmiddelen en geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden is een stroomschema opgesteld om te oordelen onder welke te verzekeren prestatie een bepaald hulpmiddel valt⁸. Het CVZ heeft met dit stroomschema invulling gegeven aan de onduidelijkheid die bestond over onder welke te verzekeren prestatie een bepaald hulpmiddel viel, omdat de Zvw en aanverwante wet- en regelgeving hiervoor geen wettelijke criteria bevat. Dit stroomschema is deels ook toepasbaar om te behalen of hier sprake is van medisch-specialistische zorg geleverd door of vanwege het ziekenhuis in de thuissituatie. Indien je deze middelen door het stroomschema leidt, kom je tot de volgende conclusies:

- het betreft een middel voorgeschreven door of onder verantwoordelijkheid van een medisch-specialist;
- het betreft een 'opzichzelfstaand' verbruiksartikel;
- het betreft het 'vervangen' (slikken) van een verbruiksartikel in de thuissituatie waarvoor een achterwachtfunctie of spoedeisende zorg vanuit het ziekenhuis nodig kan zijn.

Het doel van de omschrijving 'achterwachtfunctie of spoedeisende zorg' is om onderscheid te maken tussen middelen:

- die ingrijpen op de behandeling van een ernstige aandoening, of;
- waarbij de behandeling met het middel risico's met zich mee kan brengen of;
- waarbij het middel door een medisch-specialist wordt ingezet ter ondersteuning van zijn behandeling (bijv. ten behoeve van bepaling van een diagnose);

en

- de overige middelen.

**Voorgeschreven
door medisch-
specialist**

De genoemde middelen maken een belangrijk deel uit van de medisch-specialistische behandeling. De middelen worden bij deze indicaties uitsluitend door een medisch-specialist voorgeschreven. Alle patiënten met de genoemde stofwisselingsziekten staan onder behandeling van een kinderarts metabole ziekten of een gespecialiseerd internist van een UMC.

**Achterwachtfunctie
of spoedeisende
zorg**

In geval van biotine, thiamine en arginine is sprake van behandeling van een ernstige aandoening. Het niet gebruiken van deze middelen of onjuist gebruik van deze middelen kan leiden tot blijvende schade, coma of zelfs overlijden. Wij zijn van mening dat bij deze indicaties sprake is van een behandeling waarbij sprake kan zijn van een achterwachtfunctie dan wel spoedeisende zorg. Op basis van dit stroomschema zou het middel behoren tot de medisch-specialistische zorg.

4.b.3. Conclusie plaatsbepaling

Conclusie CVZ

Op basis van bovenstaande komen we tot de conclusie dat biotine, arginine en thiamine vallen onder de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden, mits voldaan wordt aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. De medisch-specialistische zorg wordt bekostigd door middel van de DBC-systematiek (zorgproducten). Dit betekent dat deze middelen opgenomen dienen te worden in de DBC-systematiek. We hebben DBC Onderhoud reeds verzocht te kijken op welke manier de systematiek het beste kan worden aangepast. Dit houdt ook in dat ziekenhuizen voor hun patiënten moeten gaan organiseren dat patiënten tijdig over de juiste middelen beschikt.

Alle partijen hebben aangegeven zich hierin te kunnen vinden. ZN dringt in principe aan op een terughoudend beleid ten aanzien van het opnemen in het pakket van vrij in de handel verkrijgbare middelen. Echter door de betreffende middelen aan te wijzen als medisch-specialistische zorg denkt ZN dat de aanspraak beperkt kan worden tot patiënten die op deze middelen zijn aangewezen.

Deur open

Een mogelijk gevolg van dit standpunt is dat dit de deur openzet voor de vergoeding van andere vitaminen /vitaminesupplementen/ voedingssupplementen. Echter, zorg komt alleen in aanmerking voor vergoeding indien is voldaan aan de wettelijke criteria 'plegen te bieden' en 'stand van de wetenschap en praktijk'. Daarnaast zijn de criteria voor ziekenhuisverplaatste zorg zoals die gehanteerd worden bij de afbakening tussen hulpmiddelenzorg en medisch-specialistische zorg ook toepasbaar op dit soort middelen. Het moet gaan om middelen op voorschrift van de medisch-specialist die thuis worden genoten en er moet sprake zijn van zorg waarvoor 'achterwachtfunctie of spoedeisende zorg nodig kan zijn'.

Foliumzuur

Aan deze criteria wordt bijvoorbeeld niet voldaan indien een gynaecoloog foliumzuur voorschrijft bij een patiënte die zwanger wil worden. In dat geval komt foliumzuur niet voor vergoeding in aanmerking. Het aanbevelen van foliumzuur is weliswaar conform stand van de wetenschap en praktijk en zorg zoals een gynaecoloog pleegt te bieden, maar voor het gebruik van dit middel is geen achterwachtfunctie of spoedeisende zorg vanuit het ziekenhuis nodig. Het is een algemene aanbeveling voor alle vrouwen die zwanger willen worden of zwanger zijn.

5. Beoordeling pakketprincipes

5.a. Noodzakelijkheid

5.a.1. Ziektelast

We zijn van oordeel dat er sprake is van een hoge ziektelast aangezien deze stofwisselingsziekten, indien onbehandeld, kunnen leiden tot vroeg overlijden of ernstige lichamelijk en/of verstandelijke beperkingen. We hebben echter geen publicaties gevonden waarin de ziektelast van deze stofwisselingsziekten in maat en getal worden uitgedrukt.

5.a.2. Financiële toegankelijkheid

De vraag die bij dit pakketcriterium aan de orde is, is of de kosten dermate hoog zijn dat het middel financieel ontoegankelijk wordt.

Thiamine

Behandeling van PHDC deficiëntie bestaat uit suppletie van ten minste 100 mg thiamine per dag. De gemiddelde jaarlijkse kosten voor de patiënt liggen rond de €47,-. De behandeling met thiamine is levenslang.

Biotine

Behandeling van BTB bestaat uit een suppletie van 5-20 mg biotine per dag. De gemiddelde kosten voor verzekerden per jaar voor het gebruik van biotine liggen afhankelijk van de dosering tussen de €111,- (bij een dosering van 5 mg per dag) en €463,- (bij een dosering van 20 mg per dag). De behandeling met biotine is levenslang.

Arginine

Onderhoudsbehandeling van ureumcyclus stoornissen bestaat onder andere uit arginine. De dosis varieert van 400 tot 700 mg L-arginine/kg/dag voor patiënten <20 kg en 8,8 tot 15,4 g/m² lichaamsoppervlakte/dag in patiënten met een gewicht >20 kg. De gemiddelde kosten per jaar voor patiënten onder de 20 kg bedragen tussen de €170,- en €297,- en tussen de €637,- en €1.147,- voor patiënten boven de 20 kg.

Conclusie financiële toegankelijkheid

Op basis van de prijs van thiamine zou gesteld kunnen worden dat de jaarlijkse kosten dermate laag zijn dat die voor eigen rekening kunnen komen. Echter, doordat sprake is van medisch-specialistische zorg dient deze zorg bekostigd te worden door middel van de DBC-systematiek. Dit houdt in dat de kosten van al deze middelen (thiamine, biotine en arginine) deel gaan uitmaken van één of meer zorgproducten. In een zorgproduct zit alle zorg met betrekking tot de behandeling van een bepaalde aandoening, dus inclusief zaken als diagnostiek, geneesmiddelen, hulpmiddelen, ligdagen en consulten. Een zorgproduct is niet deelbaar in een verzekerde of onverzekerde deel. Indien een deel van een zorgproduct onverzekerd is, komt de gehele DBC voor eigen rekening. Om te bepalen of zorg voor eigen rekening kan komen, hebben we tot op heden aangesloten bij de systematiek van de integrale bekostiging. Het hiervan afwijken is een precedent dat vergaande gevolgen heeft voor de beoordeling of onderdelen

van de medisch-specialistische zorg voor eigen rekening kunnen komen. Denk bijvoorbeeld aan andere genees- en hulpmiddelen die vallen onder de medisch-specialistische zorg. Daarnaast heeft dit ook vergaande gevolgen voor de DBC-systematiek. Indien in dit geval opknippen van zorgproducten in een verzekerd en onverzekerd deel mogelijk wordt gemaakt, zouden alle rode zorgproducten gesplitst dienen te worden in een verzekerd en onverzekerd deel. Dit zou een ingrijpende wijziging van de DBC-systematiek betekenen, waarvan de consequenties nu niet zijn te overzien. Een ander argument is dat er op het moment ook veel geneesmiddelen in de basisverzekering zijn opgenomen waarvan de kosten laag zijn. Ook speelt het stijgende eigen risico een rol bij de vraag welke zorg voor eigen rekening kan komen. De implicaties voor de praktijk van bovenstaande argumenten kunnen we niet overzien. We blijven dan ook van oordeel dat de kosten van de integrale behandeling van deze stofwisselingsziekten, inclusief de toegepaste voedings-supplementen, te hoog zijn om voor eigen rekening te kunnen komen.

We zullen een nadere verkenning doen naar de toepassing van dit criterium, waarbij we ook facetten als de wijze van bekostiging en het eigen risico zullen betrekken.

5.a.3. Conclusie noodzakelijkheid

We zijn van mening dat hier sprake is van noodzakelijk te verzekeren zorg. We gaan er vanuit dat er sprake is van een hoge ziektelast. De jaarlijkse kosten van biotine en arginine zijn hoog. De kosten van thiamine zijn weliswaar laag, maar bij de medisch-specialistische zorg gaat het erom of de kosten van het totale DBC-zorgproduct voor eigen rekening kunnen komen (een zorgproduct is niet deelbaar). De kosten van het totale zorgproduct liggen bij deze patiëntengroepen al snel boven de 700 euro. We vinden deze kosten niet financieel toegankelijk.

5.b. Effectiviteit

5.b.1. Thiamine

Thiamine

In bijlage 2 is de volledige achtergrondrapportage opgenomen waarin thiamine bij PHDC deficiëntie is getoetst aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. In deze achtergrondrapportage komen we tot de conclusie dat de beschreven casuïstiek waarbij thiamine is voorgeschreven geen sterke onderbouwing van de werkzaamheid geeft. Soms heeft thiamine een effect maar het is niet te voorspellen in welke gevallen. We kunnen echter genoeg nemen met lagere level of evidence omdat uit de literatuur bij thiamine responsiviteit consistente positieve resultaten blijken en een 'direct effect'. Het is gezien het mogelijk voorkomen van irreversibele schade aan te bevelen om zo vroeg mogelijk, op

geleide van de symptomen, te starten met thiamine bij het vermoeden van, mogelijk thiamine responsieve, PHDC deficiëntie.

5.b.2. Biotine

Biotine

In bijlage 3 is de volledige achtergrondrapportage opgenomen waarin biotine bij BTD is getoetst aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. De effectiviteit beoordeelt het CVZ op dezelfde wijze als de stand van de wetenschap en praktijk. In deze achtergrondrapportage komen we tot de conclusie dat genoeg kan worden genomen met lagere level of evidence. De literatuur laat bovendien consistente positieve resultaten zien en er sprake is van een 'direct effect' en een 'alles of niets effect'. Omdat het vaak kleine kinderen betreft, die niet in staat zijn vroegtijdig symptomen te herkennen en verwoorden, niet van tevoren is te bepalen of en wanneer iemand met partiële BTD symptomen gaat ontwikkelen en er geen bijwerkingen zijn gevonden voor de behandeling met biotine, zijn we van mening dat zowel patiënten met profound als met partiële BTD in aanmerking zouden moeten komen voor vergoeding van biotine.

5.b.3. Arginine

Arginine

In bijlage 4 is de volledige achtergrondrapportage opgenomen waarin arginine bij aangeboren ureum cyclus deficiënties is getoetst aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. In deze achtergrondrapportage bevelen we aan om citrulline of arginine in te zetten bij complete enzymdeficiëntie en bij aanvang van hyperammoniëmie door enzymdeficiënties van de ureumcyclus en om na de acute fase de behandeling te vervolgen met arginine als onderdeel van de onderhoudsbehandeling. Er lijkt geen medische noodzaak te zijn om arginine in te zetten bij partiële afwijkingen in de enzymen voor de ureumcyclusdefect indien symptomen uitblijven en de ammoniak concentraties binnen de normaalwaarden blijven.

5.b.4. Conclusie effectiviteit

Effectief

We zijn van mening dat er voldoende argumenten aanwezig zijn waarom met lagere level of evidence genoeg kan worden genomen bij de genoemde middelen. We komen dan ook tot de conclusie dat er sprake is van een effectieve behandeling. De genoemde middelen voldoen aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

5.c. Kosteneffectiviteit

Kosteneffectief

Gezien de relatief lage kosten en het feit dat patiënten door het gebruik van deze middelen weer een (redelijk) normaal leven kunnen leiden en zelfs overleven, zijn we van mening dat het zeer aannemelijk is dat hier sprake is van een kosteneffectieve behandeling. Er zijn in de literatuur geen publicaties over de kosteneffectiviteit van deze middelen

gevonden. Gezien de grootte van het effect en de lage kosten, zijn objectieve gegevens ook niet te verwachten.

5.d. Uitvoerbaarheid

<i>Uitvoerbaar</i>	Het vergoeden van deze middelen vinden wij uitvoerbaar.
<i>Geen wetswijziging</i>	Doordat er bij deze zorg sprake is van medisch-specialistische zorg is er geen wetswijziging nodig. We verwachten dat er voldoende draagvlak is onder partijen om het advies uit te voeren. Alle partijen zullen zich kunnen vinden in het standpunt dat deze middelen voor vergoeding in aanmerking komen.
<i>Draagvlak</i>	Ziekenhuizen zullen het tijdig beschikbaar stellen van deze middelen mogelijk als een administratieve belasting zien. Hoe groot deze belasting is zal afhangen van de manier waarop ze uitvoering gaan geven aan deze taak. De patiëntenvereniging heeft aangegeven dat patiënten met stofwisselingsziekten ten minste twee keer per jaar een afspraak hebben met hun behandelend arts. De uitvoering van de levering van deze middelen kan redelijk eenvoudig zijn, door op die momenten het middel voor de komende periode mee te geven. Natuurlijk bestaan er ook andere mogelijkheden voor ziekenhuizen om deze middelen thuis af te leveren, bijvoorbeeld door contractering van distributeurs. Patiënten zullen het niet waarderen indien ze voor deze middelen speciaal naar het ziekenhuis moeten. Zeker omdat deze zorg alleen door gespecialiseerde ziekenhuizen (UMC's) geleverd wordt en de reisafstanden voor patiënten flink kunnen oplopen. De NVK geeft aan dat het in de praktijk nooit aan de orde zal zijn. In principe moeten alle genoemde voedingssupplementen ook door een lokale apotheek afgeleverd kunnen worden.
<i>Alleen tweede lijn</i>	Doordat deze middelen deel uitmaken van de medisch-specialistische zorg heeft tot gevolg dat behandelaren uit de eerste lijn deze patiëntengroep niet zullen gaan behandelen, wat volgens de patiëntenvereniging de kwaliteit van zorg ten goede zal komen.
<i>DBC aanpassen</i>	De DBC-systematiek zal naar verwachting aangepast moeten worden. Deze DBC's bevinden zich in het A-segment. Omdat het in sommige gevallen om kleine bedragen gaat is het de vraag of Nederlandse Zorgautoriteit (NZA) in alle gevallen een prestatieomschrijving en een tarief gaat vaststellen. We hebben DBC Onderhoud en de NZa al van het concept-standpunt op de hoogte gebracht. De patiëntenvereniging heeft aangegeven dat indien het zorgproduct onvoldoende kostendekkend zal zijn, het gevaar bestaat dat enkele UMC deze zorg niet langer zullen gaan leveren en daarmee de toegankelijkheid van de zorg in gevaar komt. De Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) heeft aangegeven dat het voor hen van belang is dat deze zorg op een goede manier in de bekostigingssystematiek wordt opgenomen.
<i>Door 'wie'</i>	De patiëntenvereniging zou daarnaast het liefst zien dat wordt vastgelegd dat alleen op de specifieke aandoening

gespecialiseerde artsen in specifieke centra de mogelijkheid krijgen deze middelen voor te kunnen schrijven. Door deze zorg als medisch-specialistische zorg te duiden wordt het voorschrijven reeds beperkt tot medisch-specialisten. Met de invoering van de Zorgverzekeringswet is alleen het 'wat' (de inhoud en omvang van de zorg) en het 'wanneer' (de indicatiegebieden) in de regelgeving opgenomen. 'Wie' de zorg verleent en 'waar' de zorg wordt verleend, is niet opgenomen in de Zvw en aanverwante regelgeving. Er is dus niet opgenomen welke medisch-specialist bepaalde medicijnen mag voorschrijven of welke medisch-specialist een bepaalde operatie mag uitvoeren. Zorgverzekeraars kunnen dergelijke afspraken wel vastleggen in hun contracten met zorgaanbieders. Specifiek voor dit dossier zouden zorgverzekeraars in hun contracten kunnen opnemen dat alleen kinderartsen metabole ziekten deze middelen mogen voorschrijven. Gezien de specialistische kennis die bij de behandeling van deze patiëntengroepen nodig is, zou dit onze voorkeur hebben.

Ongewenste substitutie van zorg is niet te verwachten.

**Macrokosten
biotine**

De prevalentie van biotinidase deficiëntie is in Nederland geschat op ongeveer 300 patiënten. De inkoopprijs voor apotheken voor biotine ligt afhankelijk van de dosering per jaar tussen de €70,- (bij een dosering van 5 mg per dag) en €293,- (bij een dosering van 20 mg per dag) per verzekerde^{9,10,11}.

Op macroniveau betekent dit dat de jaarlijkse kosten van biotine die ten last van de basisverzekering komen tussen de € 21.000,- en € 88.000,- liggen.

**Macrokosten
thiamine**

PHDC is zeldzaam. We hebben geen exacte prevalentiegegevens voor Nederland kunnen vinden. Zeldzaam is in Europa gedefinieerd als een aandoening die bij minder dan 1 op de 2000 inwoners voorkomt. Dit zou betekenen dat de prevalentie van PHDC deficiëntie in Nederland tussen de 1 en de 8350 patiënten ligt^{12,13}. De inkoopprijs voor apotheken voor thiamine ligt voor een dosering van 100 mg rond de € 19,- per verzekerde per jaar.

Op macroniveau betekent dit dat de jaarlijkse kosten van thiamine die ten last van de basisverzekering komen tussen de € 19,- en € 160.000,- liggen.

**Macrokosten
arginine**

De prevalentie van ureum cyclus deficiënties ligt in Nederland geschat tussen de 40 en 220 patiënten¹⁴. De inkoopprijs voor apotheken voor arginine ligt afhankelijk van de dosering tussen de € 234,- (bij een dosering van 4 gram per dag) en € 1.147,- (bij een dosering van 27 gram per dag) per jaar per verzekerde.

Op macroniveau betekent dit dat de jaarlijkse kosten van arginine die ten last van de basisverzekering komen tussen de € 9.360,- en € 196.000,- liggen.

**Prevalentie
inhoudelijk
deskundige**

Omdat exacte prevalentiegegevens voor de Nederlandse situatie lastig te vinden waren, hebben we de mening van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en een inhoudelijk deskundige gevraagd. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde noemt in zijn reactie geen aantallen maar geeft aan dat de aantallen in Nederland lager liggen dan hierboven genoemd. De inhoudelijk deskundige schatte de prevalentie van biotine, thiamine en arginine respectievelijk in op 60, 'enkele tientallen' en 40. Deze aantallen liggen aanzienlijk lager dan de hierboven genoemde bronnen. In geval van biotine, betekent dit dat jaarlijks een bedrag van tussen € 4.200,- en € 17.600 ten laste van de basisverzekering komt. Uitgaande van een prevalentie van 30, zal jaarlijks in geval van thiamine slechts € 570,- ten laste van de basisverzekering komen. Op basis van de inschatting van de prevalentie door de inhoudelijk deskundige zullen de kosten voor arginine jaarlijks tussen de € 9.360,- en € 45.880 liggen.

Totale macrokosten Totaal betekent dit dat er als gevolg van dit standpunt minimaal €14.000 euro jaarlijks ten laste van de basisverzekering komt en maximaal en € 444.000,-.

5.e. Conclusie pakketprincipes

We zijn van oordeel dat er sprake is van aandoeningen met een hoge ziektelast en kosteneffectieve behandelingen. In de uitvoering zullen wel wat wijzigingen doorgevoerd dienen te worden, maar daar voorzien we geen grote problemen. Ook de kosten op macroniveau zijn laag. De kosten van thiamine zijn weliswaar laag, maar bij het bepalen of zorg voor eigen rekening kan komen zijn we tot op heden aangesloten bij de integrale systematiek van de bekostiging. De kosten van het totale zorgproduct, waarin deze middelen zullen worden opgenomen, liggen bij deze patiëntengroepen al snel boven de 700 euro. We vinden deze zorg gezien de kosten niet financieel toegankelijk. We zullen een nadere verkenning doen naar de toepassing van het criterium 'voor eigen rekening', waarbij we ook facetten als de wijze van bekostiging en het eigen risico zullen betrekken.

Conclusie

We zijn op basis van toetsing aan de pakketprincipes van mening dat deze middelen voor vergoeding in aanmerking moeten komen.

6. Consultatie en advies ACP

6.a. Inhoudelijke en bestuurlijke consultatie

Het CVZ heeft de volgende partijen gevraagd te reageren op dit rapport:

- | | |
|--------------|---|
| NFU | ◦ Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra (NFU); |
| NVK | ◦ Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK); |
| ESNLT | ◦ Vereniging tot bevordering onderzoek Erfelijke Stofwisselingsziekten in het Nederlandse taalgebied (ESNLT); |
| VKS | ◦ Patiëntenvereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS); |
| ZN | ◦ Zorgverzekeraars Nederland (ZN); |
| NZa | ◦ Nederlandse Zorgautoriteit (NZa); |
| DBC O | ◦ DBC Onderhoud. |

De NFU, NVK, ESNLT, VKS en ZN hebben gereageerd op het conceptrapport. Zij konden zich allen vinden in de conclusies. In dit rapport is waar relevant naar de reacties verwezen. Het heeft niet tot wijzigingen van het standpunt of advies geleid, maar slechts tot een enkele verduidelijking.

De volledige reacties zijn opgenomen in bijlage 6 van dit rapport.

6.b. Advies ACP

De ACP volgt de redenering dat voedingssupplementen onderdeel uitmaken van de medisch-specialistische behandeling zoals omschreven in de Zvw. De ACP is overtuigd van het feit dat er sprake is van noodzakelijke en effectieve zorg, die bovendien kosteneffectief is.

- | | |
|--------------------------|--|
| Eigen rekening | De ACP discussieert over de vraag of de voedingssupplementen voor eigen rekening kunnen komen. Dit in verband met de relatief lage kosten, althans van sommige voedingssupplementen. |
| Geheel aan zorg | Normaal gesproken kijkt het CVZ bij de beoordeling of medisch-specialistische zorg voor eigen rekening kan komen, naar het geheel van de zorg en niet of de afzonderlijke onderdelen van deze zorg voor eigen rekening kunnen komen. Het CVZ kijkt naar de samenhang. Daarbij spelen ook praktische overwegingen soms een rol. Het is niet praktisch iemand die met een snijwond op de eerste hulp komt te laten betalen voor het verband. |
| Andere benadering | De ACP is van mening dat er evenwel een andere benadering mogelijk is om te beoordelen of bepaalde zorg wel of niet voor eigen rekening kan komen, waarbij niet het bekostigingssysteem (zoals in dit geval de zorgproducten voor de medisch specialistische zorg) leidend is, maar de vraag of zorg op zichzelf voor eigen rekening kan komen. |

Ten principale

De ACP adviseert de Raad van Bestuur dan ook om ten principale de toepassing van het criterium of zorg voor eigen rekening kan komen, te thematiseren vanuit het perspectief van de samenhang van de behandeling in de uitvoeringspraktijk. Doel ervan is om na te gaan of er alternatieven zijn, en zo ja welke, voor de beoordeling van de vraag of zorg voor eigen rekening kan komen. Uiteraard dient bij de verkenning van andere benaderingen de uitvoerbaarheid in acht te worden genomen.

Lijn volgen

Voor dit moment adviseert de ACP de Raad van Bestuur om de lijn te volgen dat de integrale medisch-specialistische behandeling van deze stofwisselingsstoornissen, inclusief de voedingssupplementen, niet voor eigen rekening kan komen, en niet al een voorschot te nemen op een mogelijk andere systematiek.

7. Eindoordeel CVZ

7.a. Standpunt

Verzekerde zorg	We concluderen dat deze middelen vallen onder de te verzekeren prestatie medisch-specialistische zorg. Doordat is voldaan aan het wettelijke criteria 'stand van de wetenschap en praktijk' en 'plegen te bieden' komen deze middelen voor vergoeding in aanmerking bij de indicaties BTM (biotine), PHDC deficiëntie (thiamine) en ureumcyclus enzymdeficiëntie (arginine).
Kosten	Met het verstrekken van biotine zal jaarlijks tussen de €21.000,- en €88.000,- ten laste van de basisverzekering komen. In geval van thiamine ligt dit tussen de €19,- en €160.000,-. Het vergoeden van thiamine leidt tot een kostenstijging tussen de €9.630,- en €196.000,- die ten laste van de basisverzekering komt. Totaal betekent dit dat er als gevolg van dit standpunt tussen €31.379,- en €444.000,- ten laste van de basisverzekering zal komen. De inschatting van de prevalentie van een inhoudelijk deskundige ligt aanzienlijk lager, waardoor we verwachten dat de jaarlijkse kosten een stuk lager zullen liggen dan de genoemde € 444.000,-.
Ingangsdatum	In de huidige praktijk krijgen de meeste patiënten deze middelen uit coulance vergoed van zorgverzekeraars. We hebben geïndiceerd dat deze zorg onder de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden valt en daarmee voor vergoeding in aanmerking komt uit de basisverzekering. Op basis van reacties van partijen is besloten dit standpunt op het moment van vaststelling te laten ingaan. De NFU heeft als enige partij aangegeven de invoering pas door te willen voeren op het moment dat de systematiek is aangepast. DBC Onderhoud probeert de wijzigingen zo snel als mogelijk door te voeren in de DBC-systematiek. We verzoeken zorgverzekeraars en ziekenhuizen totdat de DBC-systematiek is aangepast, onderling afspraken te maken over de bekostiging van deze middelen.

7.b. Advies

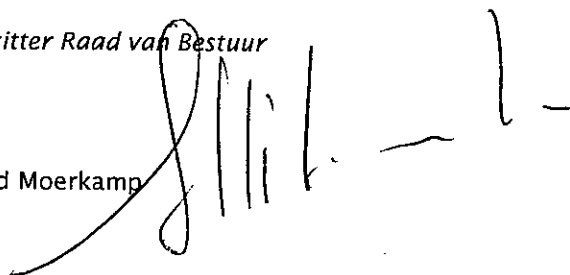
Pakketprincipes

Op basis van toetsing aan de pakketprincipes zijn we van mening dat deze middelen voor vergoeding in aanmerking zouden moeten komen. We adviseren de minister daarom deze middelen te vergoeden en wel vanuit de te verzekeren prestatie 'geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden'. Hiervoor is geen wetswijziging noodzakelijk.

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Arnold Moerkamp', written over the printed name.

8. Literatuurlijst

-
- ¹ Patiëntenfolder: Mitochondriële ziekten: stofwisseling. UMC St. Radboud
http://www.umcn.nl/informatiefolders/6240-Mitochondri%C3%A8le_ziekten_S-i.pdf
- ² <http://www.erfelijkheid.nl/node/343> benaderd januari 2012
- ³ F Sedel, G Challe, J-M Mayer, et al. Thiamine responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in an adult with peripheral neuropathy and optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:846-847.
- ⁴ Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genet Med* 2012; aheadofprint, Jan 5.
- ⁵ Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/11.
- ⁶ Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010; 100(1): 6-13.
- ⁷ Geneesmiddel, medisch hulpmiddel, of voedingssupplement. Recht toe Recht aan, nr. 1 2009 Mr. J.B.L.M. Hulshof, Van Benthem & Keulen N.V.
- ⁸ CVZ. Afbakening hulpmiddelen zorg en geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Diemen, 2009. Rapportnr. 280.
- ⁹ Kemper-proper E.A., Elvers L.H., Loeber J.G. De nieuwe hielprikscreening vanuit de screeningslaboratoria: ervaringen en lessen na één jaar. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2009; 34:189-96.
- ¹⁰ <http://www.audiologieboek.nl/niveau2/hfd7/7-3-2.html>
- ¹¹ Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol. Genet. and Metabol.* 2010; 100:6-13.
- ¹² <http://www.umm.edu/altmed/articles/vitamin-b1-000333.htm>
- ¹³ Meerkerk GJ, Aarns T, Dijkstra RH, et al. *Huisarts Wet* 2005;48(6);284-85.NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik (Tweede herziening)
- ¹⁴ Knoester PD, Verweij SL, Kiezebrink-Lindhovius HH. Nood breekt wet bij experimentele behandeling. 4-fenylboterzuur bij de behandeling van ureumcyclusdefecten. *Pharm Weekbl* 2000;135(7):226-231

Bijlage 1

Brief VWS



Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

College voor zorgverzekeringen
t.a.v. drs. A.H.J. Moerkamp
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

**Directie Geneesmiddelen
en Medische Technologie**
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
T 070 340 79 11
F 070 340 78 34
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Inlichtingen bij
dr. H.F. Storms
Medewerker
T 070 340 79 11
hf.storms@minvws.nl

Datum **12 DEC 2011**
Betreft aanspraak voedingssupplementen

Kenmerk
GMT/VDG/3096688
Bijlage(n)
1

Geachte heer Moerkamp,

Op 18 juli 2011 ontvingen wij bijgevoegde brief van het Academisch Medisch Centrum (AMC) over de problematiek rondom voedingssupplementen bij patiënten met stofwisselingsziekten.

Voor verschillende stofwisselingsziekten worden voedingssupplementen zoals vitamines toegepast om deficiënties als gevolg van de metabole stoornis tegen te gaan. In principe bestaat voor de fabrikant de mogelijkheid om een werkzame stof als geneesmiddel te registreren. Dit is ook mogelijk voor vitamines en andere stoffen die in voedingssupplementen zitten.

Het kan echter zijn dat de fabrikant het niet opportuun vindt om dergelijke producten als geneesmiddel te registreren. Als een werkzame stof niet is geregistreerd als geneesmiddel bestaat voor de fabrikant momenteel niet de mogelijkheid het in het basispakket op te laten nemen, zelfs al zou het voldoen aan het criterium "stand van wetenschap en praktijk". Overigens kan ik mij voorstellen dat er ruimte moet komen voor anderen dan de fabrikant om een aanvraag te kunnen doen in die situatie waar geen sprake is van een octrooi.

Ik verzoek u om te onderzoeken of dergelijke voedingssupplementen, uitgaande van de pakketcriteria (noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) in het basispakket opgenomen dienen te worden en of ze voldoen aan het criterium "stand van wetenschap en praktijk". U kunt hierbij in de eerste plaats uitgaan van de drie middelen die in de brief genoemd zijn: thiamine, biotine en arginine. Als er vitamines of mineralen zijn waarbij naar uw inzicht de problematiek soortgelijk is, dienen deze ook meegenomen te worden in uw analyse.

Correspondentie uitsluitend richten aan het retouradres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.



**Directie Geneesmiddelen
en Medische Technologie**

Ik vertrouw erop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben en zie uw advies graag tegemoet.

Kenmerk
GMT/VDG/3096688

Hoogachtend,
de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,
namens deze,
de Directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie,

drs. H.R. Hurts

→ Harrie Storms

Ingeplaatdatum: 29-08-11	
Dep. Paraaf datum	18 JUL 2011
Directie/GMT/ VOG	
Reg.nr: 3073675	

Ministerie VWS
t.a.v. drs. H. Hurts
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag



Acadernisch Medisch Centrum
Universiteit van Amsterdam

Afdeling Metabole Ziekten
Emma Kinderziekenhuis / AMC
Prof.dr. F.A. Wijburg, kinderarts metabole ziekten
Dr. A.M. Bosch, kinderarts metabole ziekten
Drs. M.H. de Ru, kinderarts metabole ziekten

Amsterdam, 12 juli 2011

Zeer geachte mijnheer Hurts,

Begin dit jaar (20 januari) was er op het NOS journaal een onderwerp over problemen rondom vergoeding van voedingssupplementen bij patiënten met aangeboren, erfelijke, stofwisselingsziekten. Ook Radio 1 gaf aandacht aan dit probleem.

De problematiek is u bekend. Kort samengevat gaat om zeldzame, vaak zeer ernstige, chronische ziekten. In Nederland worden deze patiënten vrijwel uitsluitend behandeld via de afdelingen metabole ziekten van de UMCU's.

Het gaat om meer dan 200 verschillende 'wees ziekten' en geschat wordt dat er in Nederland zo'n 6000 patiënten in leven zijn met een van deze ziektenj.

Bij een aantal van deze ziekten zijn bij de behandeling bepaalde medicijnen noodzakelijk en bewezen effectief die echter niet op de lijst van het GVS en worden gezien als voedingssupplementen, waardoor de verzekering niet gehouden is aan vergoeding. Dit levert voor de patiënten en familieleden, maar ook voor de betrokken artsen, een vaak moeizame 'strijd' op, waarna meestal na de nodige correspondentie uiteindelijk een machtiging op coulance basis voor 1 jaar verkregen wordt. Soms lukt dit echter niet, en blijft de verzekering vergoeding afwijzen, zodat dan de patiënt zelf moet betalen.

Het opvallende is dat het hier middelen betreft die door de (internationale) beroepsgroep erkend worden als 'medicijn' voor de betreffende ziekte. Dat het voor mensen die een dergelijke aandoening niet hebben een 'voedingssupplement' is doet daar niets aan af. Het feit dat het vaak om zeer zeldzame ziekten gaat waarbij geen RCT's mogelijk zijn, en omdat de meeste middelen vrij verkrijgbaar zijn zodat het voor farmaceutische bedrijven niet aantrekkelijk is om de middelen als formele medicijnen op de markt te brengen, maakt dat het ook nooit zal lukken om deze middelen via de normale weg op de lijst van het GVS te krijgen.

Ik zal u een aantal voorbeelden geven van dergelijke behandelingen:

1. Thiamine (vitamine B1). Dit middel is in hoge dosering levensreddend bij patiënten met een thiamine responsieve deficiëntie van het enzym pyruvaat dehydrogenase complex. Hierover bestaat voldoende literatuur. Echter, dit levensreddende medicijn wordt alleen op basis van coulance vergoed.

2. **Biotine (vitaine H of B8).** Dit middel voorkomt in hoge dosering zeer ernstige mentale retardatie bij patiënten met biotinidase deficiëntie. Hierover is veel literatuur.
Op deze ziekte worden sinds 1 januari 2007 alle in Nederland geboren kinderen onderzocht middels de hielprik screening. De behandeling wordt echter uitsluitend op basis van coulance (en met een machtiging voor 1 jaar) vergoed, of zelfs helemaal niet.
3. **Arginine (een aminozuur).** Dit aminozuur is essentieel bij de behandeling van patiënten met aangeboren enzym deficiënties in de ureumcyclus. Onbehandeld leiden deze ziekten tot levensbedreigende crises. Arginine is een aminozuur dat bij deze ziekte deficiënt raakt, wat een dergelijke crisis kan uitlokken. Omdat arginine een aminozuur is, dus een bouwsteen van eiwit, wordt het gezien als voedingssupplement en alleen op basis van coulance vergoed.

De patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS) heeft inmiddels een uitgebreide lijst samengesteld van middelen waarover telkens met zorgverzekeraars een coulance regeling getroffen moet worden.

Het is moeilijk om precies te bepalen wie nu dit lastige, en voor de patiënten en families emotioneel beladen, probleem zou kunnen oplossen.

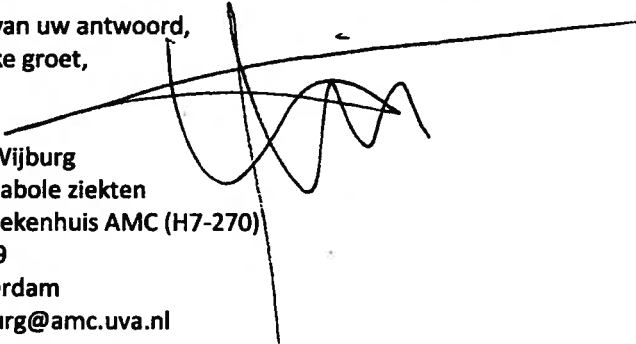
De oplossing zelf lijkt mij overigens redelijk eenvoudig. Er zijn 7 centra in Nederland die deze patiënten met erfelijke stofwisselingsziekten behandelen en ongeveer 20 specialisten op dit gebied. Zij kunnen een lijst opstellen van die voedingssupplementen/vitamines die bij deze ziekten als medicijn gezien moeten worden. Hierbij kan dan ook de indicatie (ziektebeeld) worden aangegeven. Indien een van deze specialisten het middel voorschrijft voor een bepaalde indicatie zou de zorgverzekeraar dit middel dan gewoon kunnen vergoeden (niet voor 1 jaar, maar zolang het wordt voorgeschreven).

Minister Schippers gaf tijdens de journaal uitzending van 20 januari j.l aan dit in principe een interessant model te vinden.

Overigens: een dergelijke 'lijst' kost geen geld (de middelen worden nu vrijwel altijd al vergoed op coulance basis), maar bespaart veel emotie bij patiënten en families (o.a. de angst om de coulance te verliezen) en tevens veel werk.

Ik hoop dat u op enigerlei wijze kans ziet in deze problematiek te bemiddelen,

In afwachting van uw antwoord,
Met vriendelijke groet,



Prof. Dr. Frits Wijburg
Kinderarts metabole ziekten
Emma Kinderziekenhuis AMC (H7-270)
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Email: f.a.wijburg@amc.uva.nl



Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

College voor zorgverzekeringen
t.a.v. drs. A.H.J. Moerkamp
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

**Directie Geneesmiddelen
en Medische Technologie**

Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
T 070 340 79 11
F 070 340 78 34
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Inlichtingen bij
dr. H.F. Storms
Medewerker

T 070 340 79 11
hf.storms@minvws.nl

Datum **12 DEC 2011**

Betreft aanspraak voedingssupplementen

Kenmerk
GMT/VDG/3096688

Bijlage(n)
1

*Correspondentie uitsluitend
richten aan het retouradres
met vermelding van de datum
en het kenmerk van deze
brief.*

Geachte heer Moerkamp,

Op 18 juli 2011 ontvingen wij bijgevoegde brief van het Academisch Medisch Centrum (AMC) over de problematiek rondom voedingssupplementen bij patiënten met stofwisselingsziekten.

Voor verschillende stofwisselingsziekten worden voedingssupplementen zoals vitamines toegepast om deficiënties als gevolg van de metabole stoornis tegen te gaan. In principe bestaat voor de fabrikant de mogelijkheid om een werkzame stof als geneesmiddel te registreren. Dit is ook mogelijk voor vitamines en andere stoffen die in voedingssupplementen zitten.

Het kan echter zijn dat de fabrikant het niet opportuun vindt om dergelijke producten als geneesmiddel te registreren. Als een werkzame stof niet is geregistreerd als geneesmiddel bestaat voor de fabrikant momenteel niet de mogelijkheid het in het basispakket op te laten nemen, zelfs al zou het voldoen aan het criterium "stand van wetenschap en praktijk". Overigens kan ik mij voorstellen dat er ruimte moet komen voor anderen dan de fabrikant om een aanvraag te kunnen doen in die situatie waar geen sprake is van een octrooi.

Ik verzoek u om te onderzoeken of dergelijke voedingssupplementen, uitgaande van de pakketcriteria (noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) in het basispakket opgenomen dienen te worden en of ze voldoen aan het criterium "stand van wetenschap en praktijk". U kunt hierbij in de eerste plaats uitgaan van de drie middelen die in de brief genoemd zijn: thiamine, biotine en arginine. Als er vitamines of mineralen zijn waarbij naar uw inzicht de problematiek soortgelijk is, dienen deze ook meegenomen te worden in uw analyse.



**Directie Geneesmiddelen
en Medische Technologie**

Ik vertrouw erop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben en zie uw advies graag tegemoet.

Kenmerk
GMT/VDG/3096688

Hoogachtend,
de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,
namens deze,
de Directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie,

drs. H.R. Hurts

→ Harrie Storms

Aanmeldatum: 28-08-11	
Dep. Paraaf datum	18 JUL 2011
Directie: GMT/ VOG	
Reg.nr.: 3043675	

Ministerie VWS
t.a.v. drs. H. Hurts
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag



Acadernisch Medisch Centrum
Universiteit van Amsterdam

Afdeling Metabole Ziekten
Emma Kinderziekenhuis / AMC
Prof.dr. F.A. Wijburg, kinderarts metabole ziekten
Dr. A.M. Bosch, kinderarts metabole ziekten
Drs. M.H. de Ru, kinderarts metabole ziekten

Amsterdam, 12 juli 2011

Zeer geachte mijnheer Hurts,

Begin dit jaar (20 januari) was er op het NOS journaal een onderwerp over problemen rondom vergoeding van voedingssupplementen bij patiënten met aangeboren, erfelijke, stofwisselingsziekten. Ook Radio 1 gaf aandacht aan dit probleem.

De problematiek is u bekend. Kort samengevat gaat om zeldzame, vaak zeer ernstige, chronische ziekten. In Nederland worden deze patiënten vrijwel uitsluitend behandeld via de afdelingen metabole ziekten van de UMCU's.

Het gaat om meer dan 200 verschillende 'wees ziekten' en geschat wordt dat er in Nederland zo'n 6000 patiënten in leven zijn met een van deze ziektenj.

Bij een aantal van deze ziekten zijn bij de behandeling bepaalde medicijnen noodzakelijk en bewezen effectief die echter niet op de lijst van het GVS en worden gezien als voedingssupplementen, waardoor de verzekering niet gehouden is aan vergoeding. Dit levert voor de patiënten en familieleden, maar ook voor de betrokken artsen, een vaak moeizame 'strijd' op, waarna meestal na de nodige correspondentie uiteindelijk een machtiging op coulance basis voor 1 jaar verkregen wordt. Soms lukt dit echter niet, en blijft de verzekering vergoeding afwijzen, zodat dan de patiënt zelf moet betalen.

Het opvallende is dat het hier middelen betreft die door de (internationale) beroepsgroep erkend worden als 'medicijn' voor de betreffende ziekte. Dat het voor mensen die een dergelijke aandoening niet hebben een 'voedingssupplement' is doet daar niets aan af. Het feit dat het vaak om zeer zeldzame ziekten gaat waarbij geen RCT's mogelijk zijn, en omdat de meeste middelen vrij verkrijgbaar zijn zodat het voor farmaceutische bedrijven niet aantrekkelijk is om de middelen als formele medicijnen op de markt te brengen, maakt dat het ook nooit zal lukken om deze middelen via de normale weg op de lijst van het GVS te krijgen.

Ik zal u een aantal voorbeelden geven van dergelijke behandelingen:

1. Thiamine (vitamine B1). Dit middel is in hoge dosering levensreddend bij patiënten met een thiamine responsieve deficiëntie van het enzym pyruvaat dehydrogenase complex. Hierover bestaat voldoende literatuur. Echter, dit levensreddende medicijn wordt alleen op basis van coulance vergoed.

2. **Biotine (vitaine H of B8).** Dit middel voorkomt in hoge dosering zeer ernstige mentale retardatie bij patiënten met biotinidase deficiëntie. Hierover is veel literatuur.
Op deze ziekte worden sinds 1 januari 2007 alle in Nederland geboren kinderen onderzocht middels de hielprik screening. De behandeling wordt echter uitsluitend op basis van coulance (en met een machtiging voor 1 jaar) vergoed, of zelfs helemaal niet.
3. **Arginine (een aminozuur).** Dit aminozuur is essentieel bij de behandeling van patiënten met aangeboren enzym deficiënties in de ureumcyclus. Onbehandeld leiden deze ziekten tot levensbedreigende crises. Arginine is een aminozuur dat bij deze ziekte deficiënt raakt, wat een dergelijke crisis kan uitlokken. Omdat arginine een aminozuur is, dus een bouwsteen van eiwit, wordt het gezien als voedingssupplement en alleen op basis van coulance vergoed.

De patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS) heeft inmiddels een uitgebreide lijst samengesteld van middelen waarover telkens met zorgverzekeraars een coulance regeling getroffen moet worden.

Het is moeilijk om precies te bepalen wie nu dit lastige, en voor de patiënten en families emotioneel beladen, probleem zou kunnen oplossen.

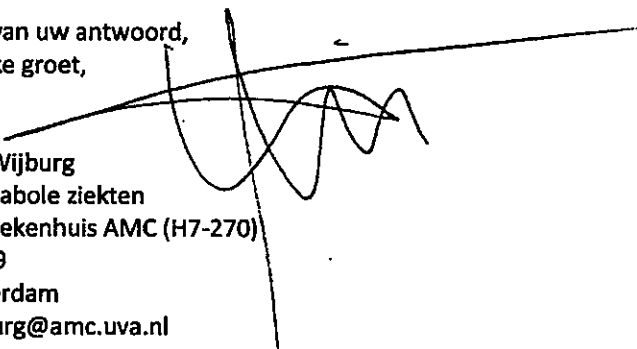
De oplossing zelf lijkt mij overigens redelijk eenvoudig. Er zijn 7 centra in Nederland die deze patiënten met erfelijke stofwisselingsziekten behandelen en ongeveer 20 specialisten op dit gebied. Zij kunnen een lijst opstellen van die voedingssupplementen/vitamines die bij deze ziekten als medicijn gezien moeten worden. Hierbij kan dan ook de indicatie (ziektebeeld) worden aangegeven. Indien een van deze specialisten het middel voorschrijft voor een bepaalde indicatie zou de zorgverzekeraar dit middel dan gewoon kunnen vergoeden (niet voor 1 jaar, maar zolang het wordt voorgeschreven).

Minister Schippers gaf tijdens de journaal uitzending van 20 januari j.l aan dit in principe een interessant model te vinden.

Overigens: een dergelijke 'lijst' kost geen geld (de middelen worden nu vrijwel altijd al vergoed op coulance basis), maar bespaart veel emotie bij patiënten en families (o.a. de angst om de coulance te verliezen) en tevens veel werk.

Ik hoop dat u op enigerlei wijze kans ziet in deze problematiek te bemiddelen,

In afwachting van uw antwoord,
Met vriendelijke groet,



Prof. Dr. Frits Wijburg
Kinderarts metabole ziekten
Emma Kinderziekenhuis AMC (H7-270)
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Email: f.a.wijburg@amc.uva.nl

Bijlage 2

Achtergrondrapportage
thiamine

Rapport

**Achtergrondrapportage beoordeling stand
van de wetenschap en praktijk
Thiamine; voedingssupplementen bij
stofwisselingsziekten**

ICD-10 code: E74.4

Datum: november 2012

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	2012023990
<i>Afdeling</i>	ZORG-ZA
<i>Auteurs</i>	H.M. Gaasbeek Janzen, arts M&G
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 85 55

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	2
Samenvatting	3
1. Inleiding	4
1.a. Aanleiding	4
1.b. Achtergrond thiamine voedingssupplement bij PDHC deficiëntie	5
1.c. Vraagstelling literatuuronderzoek	8
2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies	10
3. Resultaten	11
3.a. Resultaten literatuursearch	11
3.b. Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies.....	11
3.c. Effectiviteit.....	11
3.d. Standpunten en richtlijnen.....	12
4. Bespreking.....	26
5. Inhoudelijke consultatie.....	27
6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk.....	27
Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch.....	28
Bijlage 2: Overzicht van standpunten.....	33
Bijlage 3: Overzicht van richtlijnen.....	34

Samenvatting

Aanleiding

De afdeling Metabole Ziekten Emma Kinderziekenhuis/AMC heeft de minister een brief gezonden omdat zich in de praktijk problemen voordoen omdat bepaalde middelen bij stofwisselingsziekten niet vergoed worden. Vanwege dit vergoedingsprobleem heeft de minister van VWS met haar brief van 12 december 2011 het CVZ verzocht om een uitvoeringstoets 'aanspraak voedingssupplementen'. De uitvoeringstoets bestond uit twee vragen:

- onderzoek of de genoemde voedingssupplementen uitgaande van de pakketprincipes (o.a. effectiviteit) in het basispakket opgenomen dienen te worden;
- neem andere vitamines of mineralen waarbij naar het inzicht van het CVZ de problematiek soortgelijk is, eveneens mee te nemen in de analyse.

Deze rapportage van de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk beperkt zich tot de behandeling van pyruvaatdehydrogenase complex (PDHC) deficiëntie met het voedingssupplement thiamine (vitamine B1).

Indicatie

Pyruvaat dehydrogenase (complex) deficiëntie is een aangeboren erfelijke stofwisselingsziekte, die valt onder de mitochondriale aandoeningen. Bij mitochondriale aandoeningen is er door een verandering in het erfelijk materiaal een stoornis in de mitochondriën.

De aandoening gaat gepaard met in ernst variërende neurologische afwijkingen en verstandelijke achteruitgang. In ernstige gevallen is sprake van ernstige verzuring binnen een paar dagen na de geboorte. Als gevolg hiervan kunnen spierzwakte, epileptische aanvallen en spasticiteit optreden. Lactaat acidose, psychomotore retardatie en het Leigh syndroom leiden tot vroeg overlijden of ernstige handicap.

Behandeling

De behandeling van PDHC deficiëntie bestaat uit het toedienen van vitamine B1 (thiamine).

Literatuuronderzoek

Er is een literatuursearch verricht naar de vraag of de inzet van thiamine bij PDHC deficiëntie voldoet aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk.

Resultaten

Uit deze search blijkt dat de level of evidence matig is doordat slechts case reports en case series gevonden zijn. We concluderen dat we met lagere level of evidence genoeg kunnen, omdat er sprake is van een groot aantal beperkende

omstandigheden waardoor de wenselijkheid en haalbaarheid van een RCT wordt beperkt. Voorwaarde voor vergoeding uit de basisverzekering is dan wel dat de literatuur van lagere evidence consistente positieve resultaten moet laten zien en er sprake is van een vrijwel 'alles of niets effect' of 'direct effect'.

Causaal verband	Uit de literatuur blijkt dat er sprake is van een plausibel causaal verband tussen de pathofysiologie van de aandoening en de werking van thiamine. Dit causale verband wordt tevens ondersteund door een vrijwel 'alles of niets effect'. Bij gebleken thiamine responsiviteit zullen sommige patiënten die tijdig met thiamine behandeld worden, een normaal leven leiden zonder symptomen. Indien zij niet behandeld worden bestaat de kans dat een patiënt zal komen te overlijden.
Alles-of-niets	Ook is er sprake van een direct-effect. Uit de publicaties blijkt dat symptomen voor een belangrijk deel binnen enkele weken verdwijnen.
Direct	De behandeling van thiamine responsieve PDHC deficiëntie met thiamine voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.
Conclusie stand van de W&P	

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

De afdeling Metabole Ziekten Emma Kinderziekenhuis/AMC heeft de minister een brief gezonden (bijlage 1 van het overkoepelende rapport 'Voedingssupplementen') omdat zich in de praktijk problemen voordoen omdat bepaalde middelen bij stofwisselingsziekten niet vergoed worden.

Het probleem hierbij is dat er bepaalde 'medicijnen' beschikbaar zijn die bewezen effectief zijn, maar die niet op de lijst van het GVS staan, aldus het AMC. De reden hiervoor is, volgens het AMC, dat deze middelen worden gezien als voedingssupplementen waardoor de verzekering niet gehouden is aan vergoeding. Dit levert voor de patiënten en familieleden, maar ook voor de betrokken artsen, een vaak moeizame strijd op, waarna meestal na de nodige correspondentie uiteindelijk een machtiging op coulancebasis voor 1 jaar verkregen wordt.

Voorbeelden

Voorbeelden die het AMC noemt zijn:

- Thiamine (vitamine B1) bij patiënten met een thiamine responsieve deficiëntie van het enzym pyruvaat dehydrogenase.

- *Biotine (vitamine H of B8) dit middel voorkomt zeer ernstige mentale retardatie bij patiënten met biotinidase deficiëntie. Op deze ziekte worden sinds 1 januari 2007 alle in Nederland geboren kinderen onderzocht middels de hiepruk screening.*
- *Arginine (een aminozuur) bij de behandeling van patiënten met aangeboren enzymdeficiënties in de ureumcyclus. Onbehandeld leidt deze ziekte tot levensbedreigende crisis.*

Verzoek minister

Vanwege dit vergoedingsprobleem heeft de minister van VWS met haar brief van 12 december 2011 het CVZ verzocht om een uitvoeringstoets 'aanspraak voedingssupplementen'. De minister verzoekt het CVZ te onderzoeken of voedingssupplementen (zoals genoemd in de brief van het Academisch Medisch Centrum (AMC)), uitgaande van de pakketprincipes (noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) in het basispakket opgenomen dienen te worden. Aanvullend vraagt de minister om andere vitamines of mineralen waarbij naar het inzicht van het CVZ de problematiek soortgelijk is, eveneens mee te nemen in de analyse.

Deze rapportage van de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk beperkt zich tot de behandeling van pyruvaatdehydrogenase complex (PDHC) deficiëntie met het voedingssupplement thiamine (vitamine B1).

1.b. Achtergrond thiamine voedingssupplement bij PDHC deficiëntie

***Begrippen
Thiamine***

Thiamine (vitamine B1) heeft een centrale rol in de energiehuishouding van het lichaam, met name bij het metabolisme van koolhydraten. Thiamine wordt in de dunne darm omgezet in de actieve vorm thiamine pyrofosfaat (TPP). Thiamine is een co-enzym (co-carboxylase) voor reacties in het metabolisme van suikers en enkele aminozuren. Verder vervult het een specifieke rol in de neuronen.¹ TPP activeert de decarboxylatie van pyruvaat in het pyruvaat dehydrogenase complex.

Thiamine is wateroplosbaar en wordt niet opgeslagen in het lichaam. Dagelijkse toedienen is nodig. Er zijn naast wateroplosbare thiamine hydrochloride ook vet-oplosbare vormen waaronder fursulthiamine (TTHF).

***Pyruvaat
dehydrogenase
complex (PDHC)***

Het pyruvaat dehydrogenase complex (PDHC) is een, **thiamine afhankelijk**, belangrijk enzym voor de energie productie. Het katalyseert de decarboxylatie van pyruvaat in Acetyl CoA.

PDHC deficiëntie OMIM[®] 312170	Pyruvaat dehydrogenase (complex) deficiëntie is een aangeboren erfelijke stofwisselingsziekte, die valt onder de mitochondriale aandoeningen. Bij mitochondriale aandoeningen is er door een verandering in het erfelijk materiaal een stoornis in de mitochondriën.
(Patho)fysiologie	Bij deze mitochondriale aandoeningen zoals PDHC deficiëntie raakt de energieproductie verstoord doordat één of meer enzymen in het mitochondrium afwezig zijn of niet goed werken. Als gevolg hiervan ontstaat een tekort aan energie in de cellen. Dit veroorzaakt schade, met name in organen die veel energie verbruiken. Voorbeelden zijn de hersenen, spieren, hart, lever, en nieren. Het type en de ernst van de symptomen van mitochondriale aandoeningen kunnen per geval zeer verschillen. Bij deze aandoening ontstaat er door het niet functioneren van het enzym een te hoge concentratie melkzuur in het bloed (melkzuuracidemie). ^{2 3} Thiamine pyrofosfaat (TPP), de actieve vorm van thiamine, is een cofactor voor het enzym pyruvaat hydrogenase.
Klinische symptomen	Barnerias et al (2010) ¹⁰ hebben van 22 patiënten met vastgestelde PDHC- deficiëntie de klinische en beeldvormende verschijnselen over een periode van 15 jaar geanalyseerd. Er werden 4 groepen geïdentificeerd: (1) met neonatale encefalopathie en lactatacidose; (2) met niet progressieve infantiele encefalopathie; (3) met het Leigh syndroom; (4) met terugkerende ataxie. Van de 22 gevallen was bij 17 het gen PDHA1 betrokken en in 5 gevallen met niet progressieve encefalopathie en lange termijn overleving was het PDXH gen betrokken. Er waren 12 gevallen van ernstige niet progressieve encefalopathie en 11 met perioden van acuut energie falen.
Prevalentie	PDHC deficiëntie is een zeldzame aandoening die iets vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen. Exacte prevalentiecijfers zijn niet bekend. ² Genetische defecten in het PDHC zijn een van de meest voorkomende oorzaken van congenitale lactaat acidose bij kinderen. ⁴
Diagnose	De diagnose PDHC deficiëntie is niet volgens een gestandaardiseerde procedure te stellen. Door de aspecificiteit van de symptomen kunnen, soms minimale, biochemische afwijkingen over het hoofd worden gezien. De diagnose van een mitochondriale stoornis is vaak gebaseerd op een verhoging van lactaat in lichaamsvloeistoffen. De diagnose moet individueel worden gesteld op basis van de

[®] Online Mendelian Inheritance in Man

combinatie van klinische symptomen en biochemisch analyses, zoals analyse van het energie metabolisme in cellen uit biopten. MRI van de hersenen kan karakteristieke afwijkingen in de hersenen aantonen (zoals het Leigh syndroom).⁵

Spontaan beloop

Het klinische beloop van PDHC deficiëntie is heterogeen. De aandoening gaat gepaard met in ernst variërende neurologische afwijkingen en verstandelijke achteruitgang. In ernstige gevallen is sprake van ernstige verzuring binnen een paar dagen na de geboorte. Als gevolg hiervan kunnen spierzwakte, epileptische aanvallen en spasticiteit optreden. Lactaat acidose, psychomotore retardatie en het Leigh syndroom^b leiden tot vroeg overlijden of ernstige handicap. Van milde vormen, waarbij de volwassen leeftijd wordt bereikt, zijn er enkele beschreven. In minder ernstige gevallen komen alleen terugkerende periodes van verstoorte spiercoördinatie (ataxie) voor, vaak geassocieerd met een verkoudheid of een vergelijkbare milde infectie. Soms is bij deze aandoening sprake van een vertraagde groei.^{2,3}

**Standaard
Behandeling/**

Behandeling van PDHC deficiëntie bestaat, naast het corrigeren van symptomen zoals lactatacidose, uit een ketogeen dieet om de endogene productie van toxische metabolieten te beperken.^c

**(Nieuwe)
interventie**

Bij thiamine responsieve PDHC deficiëntie is suppletie van thiamine aangewezen om de enzymatische restactiviteit te verhogen. Van Karnebeek et al (2011)⁶ vonden in een literatuurreview over de jaren 1960-2011 81 behandelbare 'inborn errors of metabolism' die zich voornamelijk presenteren met intellectuele beperkingen. De sterkte van het beschikbare bewijs voor de verschillende behandelingen varieert sterk. In het artikel wordt een overzicht gegeven van causale therapieën. Naast PDHC deficiëntie signaleert Van Karnebeek de behandeling met thiamine van op thiamine transport deficiëntie gebaseerde encefalopathie. In dit rapport wordt dit verder niet behandeld.

Overzicht causale therapieën met thiamine supplementen

Bron: Van Karnebeek et al (2011)

Aandoening	Behandeling	Evidencie level	Klinische praktijk	Effect
Pyruvaat dehydrogenas	Thiamine (B1)	4	Individuele basis	DEF

^b Infantile subacute necrotizing encephalomyopathy (Het syndroom van Leigh is een mitochondriëel syndroom)

^c Een **ketogeen dieet** is een vetverrijkte en koolhydraatbeperkte voeding waarbij ernaar wordt gestreefd de zogenaamde suiker- verbranding door vetverbranding te vervangen. Een **ketogeen dieet** veroorzaakt een hoog gehalte aan ketonen in het bloed, het lichaam kan ketonlichamen als alternatieve brandstof gebruiken.

e complex (PDHC) deficiëntie	supplement (en ketogeen dieet)			
Thiamine reagerende encefalopathie (thiamine transport deficiëntie)	Thiamine (B1) supplement	4-5	Standaard zorg	E

1a=syst review RCT's; 1b=RCT; 1c='alles of niets'; 2a=syst review cohort studies; 2b=cohort studie; 2c=uitkomsten onderzoek; 3=syst review case-control studies; 4=case control studie of case serie; 4-5=case report; 5=expert opinie.

A=verbetert psychomotoire/cognitieve ontwikkeling/IQ; B=verbetert gedrags/psychiatrische verstoring; C=voorkomt acute metabole decompensatie; D=voorkomt, stopt of vertraagt klinische verslechtering; E=verbetert neurologische symptomen; F=verbetert aanval/epilepsie controle; G=verbetert systemische symptomen

1.c. Vraagstelling literatuuronderzoek

Vraagstelling

Welke informatie is er in de internationale literatuur over de effectiviteit van de behandeling van PDHC deficiëntie met thiamine?

Er is gezocht naar studies waar thiamine (suppletie) als behandeling wordt gegeven bij pyruvaat dehydrogenase complex (PDHC) deficiëntie en bij voorkeur vergeleken met andere interventies (ketogeen dieet of geen behandeling).

Patiëntenpopulatie

Patiënten met PDHC deficiëntie.

Relevante uitkomstmaten

Overleving en vermindering van neurologische symptomen (encefalopathie; [terugkerende] spierzwakte / ataxie /convulsies). Secundair vermindering van metabole symptomen (lactatacidose).

Relevante follow-up duur

Tenminste enkele maanden, effect op symptomen als acidose, spierzwakte en ataxie is op korte termijn waarneembaar, effect op encefalopathie en overleving pas op langere termijn.

Vereiste methodologische studiekenmerken

Als één studie van A1-niveau of ten minste twee studies op A2-niveau (RCT) met dezelfde postieve uitkomsten beschikbaar zijn, zal de beslissing over de 'stand van de wetenschap en praktijk' meestal positief zijn. Dit is echter niet altijd voorhanden. Bij de toepassing van thiamine bij PDHC deficiëntie is het uitvoeren van een RCT of een andere vergelijkende studie naar verwachting niet haalbaar. We nemen in dergelijke omstandigheden genoegen met een lager level of evidence.

In dit geval kan genoeg worden genomen met case reports en/of case series omdat er omstandigheden zijn die wenselijkheid en de haalbaarheid van een RCT of ander vergelijkend onderzoek beperken:

- het is niet te verwachten dat patiënten en/of behandelaars willen meewerken aan randomisatie en een niet behandelde controlegroep is waarschijnlijk niet te vinden;
- het betreft een ziektebeeld met een ongunstig natuurlijk beloop waarbij, bij niet behandelen, onherstelbare schade kan optreden;
- er is sprake van een plausibel causaal verband tussen pathofysiologie van de aandoening en de werking van de interventie en er is sprake van een vrijwel 'alles-of-niets effect' of 'direct effect';
- er is sprake van een zeer kleine patiëntengroep;
- het betreft een zowel voor patiënten als behandelaars algemeen geaccepteerde interventie bij deze indicatie.

Om te voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk zullen uit de literatuur consistente positieve resultaten moeten blijken en een bevestiging van een vrijwel 'alles-of-niets' effect of 'direct effect' van de behandeling.

2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

Zoektermen We hebben in februari 2012 een literatuur search verricht met de zoektermen

**("Thiamine/therapeutic use"[Mesh])
AND "Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency
Disease/drug therapy"[Mesh]**

**("Thiamine/therapeutic use"[MeSH Terms] OR
thiamine[tiab]) AND "Pyruvate Dehydrogenase"**

Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Case Reports, English, French, German, Dutch

De exacte zoekstrategie met resultaten inclusief eventuele reden voor exclusie is weergegeven in bijlage 1.

Databases & websites

De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode van start tot februari 2012.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent thiamine suppletie bij PDHC deficiëntie: AETNA, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, FDA, IQWiG, G-BA, Gezondheidsraad, Regence Group, KCE, NICE, en de HTA-database (CRD).

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor thiamine suppletie bij PDHC deficiëntie: National Guideline Clearinghouse (NGC), TRIP-database, CBO, IQWiG, NICE.

Selectiecriteria

In -en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Betreft PDHC deficiëntie
- Klinische beschrijving van thiaminebehandeling bij mensen

3. Resultaten

3.a. Resultaten literatuursearch

Er zijn in de search 28 studies gevonden en 2 standpunten / richtlijnen. Na selectie door twee beoordelaars op basis van abstracts aan de hand van de inclusie criteria, bleven 21 artikelen over en beide standpunten / richtlijnen. Via referenties werd nog 2 relevante artikelen gevonden. Eén van deze twee artikelen (Patel 2012) behandelt weliswaar niet de effectiviteit van thiamine maar betreft een retrospectieve analyse van 371 gepubliceerde gevallen van PDHC deficiëntie. Deze artikelen zijn full-text bestudeerd. Twee studies (Scharfe 2000, Duran 1985) zijn alsnog uitgesloten. De geselecteerde studies zijn weergegeven in tabel 1

De gevonden richtlijnen en standpunten zijn weergegeven in bijlage 2 en 3.

3.b. Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies

Het betreft niet vergelijkende klinische beschrijvingen van casuïstiek of case-series (EBRO level C).

De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Tabel 1.

3.c. Effectiviteit

Niet alle PDHC deficiëntie thiamine responsief

Toedienen van thiamine is niet bij alle patiënten met PHDC deficiëntie effectief. Als er een effect is dan echter blijkt dat echter uit snel herstel van ataxie en metabole verstoringen. In enkele gevallen is terugval bij staken van de thiamine toediening gezien met opnieuw verbetering als de therapie wordt gestart. Bij patiënten die op thiamine reageren wordt naast verbetering van neurologische symptomen stabilisering van de progressie en ook verder normale ontwikkeling gezien. Debray geeft in een case report in 2008 een overzicht van gepubliceerde casuïstiek van PDHC- deficiënte patiënten die zich initieel presenteren met intermitterende ataxie.⁷ Van de 12 patiënten (allen jongens) in deze specifieke groep reageerden er 4 zeker positief op thiamine en 4 zeker niet.

Geen bijwerkingen

Er worden geen bijwerkingen van thiamine beschreven.

3.d. Standpunten en richtlijnen

Er zijn geen standpunten gevonden specifiek over de toepassing van thiamine bij PDHC deficiëntie. Amerikaanse verzekeraar Cigna vermeldt, in de achtergrond bij het standpunt dat een ketogeen dieet medisch noodzakelijk wordt geacht bij PDHC deficiëntie (2010), dat een ketogeen dieet samen met thiamine de primaire therapie is voor pasgeborenen met deze aandoening.

De consensus richtlijn 'Diagnostiek en therapie bij mitochondriopathieën bij kinderen en jeugdigen' (2010) van de Duitse Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) vermeldt thiamine bij PDHC deficiëntie als middel waarvoor in de literatuur meerdere aanwijzingen bestaan over een positieve werkzaamheid (dosering 25-300 mg/dag). Opgemerkt wordt daarbij dat er bij het starten van een ketogeen dieet bij patiënten met PDHC deficiëntie, aandacht moet worden besteed aan mogelijke thiamine afhankelijkheid. Met name bij pyruvaat hydrogenase deficiëntie bestaat de kans dat deze thiamine responsief is. Vaak wordt er zowel een ketogeen dieet als thiamine gegeven waarbij, als thiamine sensitiviteit is aangetoond, het ketogene dieet gestopt kan worden.

Tabel 1 Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ^d	Risk of bias ^e	Bewijs-klasse ^f
Patel 2012 ^g	Retrospectieve analyse	N=371 Gepubliceerd tussen 1970 en 2010	Behandelingen waaronder thiamine (73 cases) variërend van enkele mg/dag tot 1 g/dag. Als tijdelijke behandeling vanwege zuur-base decompensatie werd gebruikelijk natrium bicarbonaat	PHDC deficiëntie	Vertraagde neurologische ontwikkeling en hypotonie waren de meest voorkomende klinische symptomen. Daarbij was vaak sprake van structurele hersenafwijkingen	De genetische etiologie van de ziekte werd niet voorspeld door geslacht, klinische verschijnselen of hersenafbeeldingen. Patiënten die jong stierven hadden eerder klinische symptomen, hogere bloed lactaat gehalten en lagere rest enzymactiviteit. Overleving was niet afhankelijk van	Conclusie van de auteurs is dat, alhoewel het klinische spectrum van PHDC deficiëntie breed is, het dominante klinische fenotype zich in het eerste levensjaar presenteert; neuromusculaire degeneratie; structurele laesies of hersenafbeeldingen; lactaat acidose en een bloed lactaat:pyruvaat ratio ≤ 20 .	N.v.t.	C

^d Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

^e Te bepalen aan de hand van vragenlijst/tabellen (volgnr. 2010019636). Kans op vertekening in de resultaten: hoog, laag, onduidelijk.

^f Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ^d	Risk of bias ^e	Bewijs-klasse ^f
Giribaldi 2011 ⁹	Case report	N=1, jongen	gegeven. De meest gebruikelijke blijvende therapie was thiamine (n=73), ketogeen dieet (n=19) en dichlooracetaat (n=15).	Intermitterende terugkerende PDHC deficiëntie. Diagnose leeftijd 8 ½ jaar. Tot 10 ^{de} jaar 3 acute voorbijgaande episodes met koorts en spierzwakte, ataxie en metabole decompensatie. Neuroimaging (MRI) liet reversibele 'signaal' afwijkingen	Neuromotorische symptomen.	Met thiamine geen symptomen tijdens koortsperiodes.	Auteurs stellen dat, omdat het geen kwaad kan, aan patiënten met de benigne intermitterende PDHC deficiëntie variant, thiamine gegeven kan worden ongeacht al of niet aangetoonde respons op thiamine.		C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ^d	Risk of bias ^e	Bewijs-klasse ^f
Barnerias 2010 ¹⁰	Retrospectieve analyse	N=22 (7 meisjes, 15 jongens) over een periode van 15 jaar.	Thiamine suppletie (50 mg/kg/dag), dichlooracetataat voor correctie van lactaatacidose, ketogeen dieet.	Vastgestelde PDHC-deficiëntie	Klinische (hypotonie, [paroxysmale] ataxie, - dystonie, epilepsie) en beeldvormende (encefalopathie) verschijnselen	Alle patiënten kregen thiamine (50 mg/kg/d) maar slechts bij 1 was een sterke verbetering te zien (eliminatie van ataxie periodes)..	Artikel met als doel het beschrijving van fenotype en genotype van PDHC-deficiëntie. Auteurs concluderen (o.m.) dat thiamine sensitieve PDHC zeer zeldzaam is. Mogelijk werd een te lage dosering thiamine gegeven.		C
Sedel 2008 ¹¹	Case-report	N=1, 26 jaar oude man	Thiamine 1g/dag.	PDHC deficiëntie met paroxysmale loopproblemen tijdens koortsperiodes.	Episodes met ataxie, bloed lactaat gehalte.	Geen verdere episodes met zwakte/ataxie en normalisatie van bloedlactaat en pyruvaat gehalte. Verhogen van de thiamine dosis (in vitro) resulteerde in een toemenen van	PDHC activiteit 13% van normaal (0,36 nmo/min/mg proteïne [normaal 2,75]). PDHA1 gen mutatie gevonden.		C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
Debray 2008 ⁷	Case report	N=2 broertjes	Thiamine 150 mg/dag en 250 mg/dag	PDHC deficiëntie met intermitterende ataxie	Ataxie, dysartrie, parese	Geen klinisch effect. Progressief verslechterend beeld.	Case report, patiënten overleden op 20- en 21-jarige leeftijd. Gevonden als referentie, niet in oorspronkelijke search.		C
Lee 2006 ¹²	Case report	N=1, meisje	Thiamine 10 mg/kg/dag	PDHC deficiëntie (diagnose op 5 jarige leeftijd) met vertraagde motorische, spraak en cognitieve ontwikkeling, episodes van terugval bij virale ziekte en herhaalde epileptische aanvallen. Verder ook lactaat acidemie.	Serum lactaat concentratie en neurologische symptomen.	Na 5 maanden reductie serum lactaat concentratie en klinische verbetering (cognitieve dysfunctie, hyperreflexie, pathologische reflexen).	Auteurs concluderen dat voor het detecteren van thiamine respons PDHC activiteit zowel bij hoge als bij lage concentratie thiamine pyrofosfaat moet worden gemeten.		C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ^d	Risk of bias ^e	Bewijs-klasse ^f
Toyoshima 2005 ¹³	Retrospectieve evaluatie.	N=6 (3 meisjes, 3 jongens)	Thiamine: Fursulthiamine ⁹ 15, 35 en 50 mg/kg/dag; ThiamineHCl 125 mg/kg i.v. en 10 mg/kg/dag.	Thiamine responsive congenitale lactaatacacidose	Acidose, neurologische symptomen (Leigh syndroom, cerebrale atrofie).	Acidose herstelde. Bij 1 meisje acidose neonataal gediagnosticeerd en snel thiamine gegeven verder normale ontwikkeling. Kinderen (2 jongens) met Leigh syndroom blijvend mentale retardatie. Kinderen met cardiomyopathie (1 broer, 2 zusjes) overleden na 2, 4 en 5 maanden.	Acidose wees klinisch op functionele stoornis van enzymen die thiamine afhankelijk zijn zoals pyruvaat dehydrogenase. In vitro werd geen abnormaliteit gevonden. Mogelijk is een stoornis in de thiamine metabolisme oorzaak van de symptomen maar dat kon niet worden aangetoond. Auteurs benadrukken het belang van vroege diagnose en start thiamine therapie. Thiamine dosis kan worden bepaald aan de hand van lactaat/pyruvaat concentratie.		C
Naito	Case report	N=2, jongens	Thiamine 200	Thiamine responsieve	Acidemie en	Afname acidemie en	Auteurs concluderen dag		C

⁹ thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide (TTHF) (vet oplosbaar)

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ^d	Risk of bias ^e	Bewijs-klasse ^f
2002a ¹⁴		niet gerelateerd	mg/dag en 60 mg/dag.	lactata acidemie (diagnose op leeftijd 10 maanden en 2 jaar)	klinische symptomen (zwakte, hypotonie, instabiele gang)	klinische verbetering en neurologische symptomen	hoge doses thiamine nodig kunnen zijn om normale PDHC activiteit te bereiken, met name bij patiënten in acidose crisis. Artikel behandeld met name de verschillende mogelijke mutaties.		
Naito 2002b ¹⁵	Retrospectieve analyse	N=30 waarvan 3 jongens gediagnosticeerd met PDHC deficiëntie. (1 casus eerder beschreven door Kinoshita 1997 en 1 casus door Di Rocco 2000).	Thiamine 500 mg/dag, 200 mg/dag, 400 mg/dag	Congenitale lactata acidemie. Diagnose PHDc deficiëntie ½, 5 ½ en 1 ½ jaar.	Spierzwakte, psychomotorische retardatie	Alle patiënten hadden (gemeten in fibroblasten) een normale PDHC activiteit bij een hoge (0,4mM) thiamine pyrofosfaat (TPP) gehalte. Bij 3 manijke patiënten werd bij een lage (1×10^{-4} mM) TPP concentratie lage PHDc activiteit gemeten. Conclusie	Conclusie van auteurs is dat PHDc activiteit bij laag TPP moet worden gemeten om thiamine responsieve PDHC deficiëntie te detecteren. Bij patiënt waar pas op 5 jarige leeftijd met thiamine werd begonnen blijvende psychomotorische retardatie en perifere neuropathie.		C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ^d	Risk of bias ^e	Bewijs-klasse ^f
Di Rocco 2000 ¹⁶	Case report	N=1 (jongen)	Thiamine 50 mg/dag opgehoogd tot 400 mg/dag.	Thiamine responsieve PDHC deficiëntie met lactaat acidose, psychomotore retardatie, perifere neuropathie en MRI passend bij Leigh syndroom. Diagnose leeftijd 5 ½ jaar.	Motoriek, neuropathie, metabole ontregeling.	was dat bij deze 3 patiënten sprake was van een thiamine responsieve PDHC deficiëntie. Klinische symptomen namen af bij thiamine behandeling.	Bij routine fibroblast test was PDH normaal. Auteurs gaan in op de problemen om diagnose te stellen en wijzen op belang om PDHC activiteit bij lage TPP concentratie te meten om diagnostische vergissingen te voorkomen..		C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ^d	Risk of bias ^e	Bewijs-klasse ^f
Rubio-Gozalbo 1999 ¹⁷	Case report	N=1 (jongen)	Thiamine 25 mg/kg/dag opgehoogd naar 200 mg/kg/dag.	PDHC deficiëntie met hypotonie, metabole acidose. Verhoogd lactaat en pyruvaat in bloed. Diagnose leeftijd 7 maanden.	Hypotonie, Lactaat, alanine gehalte	Geen klinische verbetering wel tijdelijke vermindering van bloed lactaat dat zich herhaalde bij ophogen dosering. Met spectrometrie in hersenen gemeten lactaat en alanine hoger bij lagere thiamine concentratie.	Doel van de studie was het niet invasief met proton MR spectrometrie vastleggen van veranderingen in cerebraal metabolisme in een 19 maanden oud jongentje met ernstige ontwikkelingsachterstand door PDHC deficiëntie. Alanine afwijkingen zijn nog maar 1x eerder beschreven bij PDHC deficiëntie. Auteurs concluderen dat metabolisme veranderingen in de hersenen divers zijn bij deze genetische heterogene aandoening.		C
Naito 1999 ¹⁸	Case report	N=1, meisje	Thiamine 50 mg/dag (naast correctie acidemie) later	Thiamine responsieve PHDc deficiëntie met West syndroom (epilepsiesyndroom)	Acidemie en frequente epileptische aanvallen.	Reductie acidemie en sterk verminderen frequentie	Op 5-jarige leeftijd cognitieve retardatie en microcefalie.		C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ^d	Risk of bias ^e	Bewijs-klasse ^f
			500 mg/dag + ketogeen dieet.	bij verhoogd lactaat concentraties. Diagnose op leeftijd 3 maanden.		aanvallen.			
Naito 1998 ¹⁹	Retrospectieve analyse	N=13 (waarvan 7 met symptomen en verlaagde PHDC activiteit)	Thiamine 100-200 mg/dag	Thiamine responsieve PDHC deficiëntie en lactaatacidemie bij 7 patiënten met vroege symptomen hypotonie, psychomotore retardatie, tekenen van Leigh syndroom (n=5) en met latere symptomen, perifere neuropathie, spierzwakte, normale ontwikkeling bij thiamine behandeling (n=2)	Lactaat acidemie	Verbetering van lactaat acidemie was selectiecriterium. Op basis van de PDHC activiteit in celcultuur werden 3 groepen gevonden: 2 patiënten met zeer lage PDHC activiteit die toenam bij hoog TPP; 5 patiënten met lage PDHC activiteit die toenam bij hoog TPP en 6 patiënten met normale PDHC activiteit bij hoog en laag TPP.	Bij 13 patiënten die klinisch reageerden op thiamine behandeling werd de PDHC activiteit bij verschillende TPP concentratie bepaald. Auteurs concluderen dat bij sommige patiënten met lactaat acidemie hoge TPP concentraties nodig zijn voor maximale PDHC activiteit. Bij hoge concentratie TPP kan de PDHC activiteit normaal zijn. Test van PDHC activiteit bij lage TPP concentratie maakt selectie van thiamine responsieve acidemie		C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ^d	Risk of bias ^e	Bewijs-klasse ^f
Kinoshita 1997 ²⁰	Case report	N=1 (jongen)	Thiamine 500 mg/dag	Thiamine responsieve PDHC deficiëntie met lactaat acidemie en terugkerende voorbijgaande neurologische symptomen (ataxie, spierzwakte tijdens koortsp periodes).	Ataxie, spierzwakte, lactaat, pyruvaat gehalte	Met thiamine behandeling i.v. verbeterden ataxie, tremor en slaperigheid na elke koortsp periode (4x per jaar) snel. Met continue thiamine therapie geen neurologische symptomen meer tijdens koortsp periodes.	Auteurs tellen dat thiamine responsieve PHDc deficiëntie moet overwogen worden bij patiënten met terugkerende aanvallen van ataxie, slaperigheid, metabole acidose en perifere neuropathie. Omdat de ziekte waarschijnlijk te behandelen is met hoge doses thiamine is vroege diagnose nodig voor een betere prognose		C
Naito 1997 ²¹	Case report	N=1, jongen	Thiamine i.v. (500 mg) in acute fase, later 40 mg/kg/dag.	Thiamine responsieve PDHC deficiëntie met Leigh syndroom (encefalomyelopathie), diagnose leeftijd 4 jaar na luchtweg infectie met	Metabole acidose en beperkte hartfunctie, neurologische symptomen.	Herstel acidose met snelle verbetering van hartfunctie en niveau van bewustzijn. Klinische verbetering met	Op 6 jarige leeftijd overleden aan ademhalingproblemen na stabiele periode.		C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ^d	Risk of bias ^e	Bewijs-klasse ^f
Pastoris 1996 ²²	Case report	N=1, jongen	Thiamine 50 mg/kg/dag	metabole acidose. Vertraagde motorische en neurologische ontwikkeling.		afnemen van tremoren en myoclonus.			
Naito 1994 ²³	Case report	N=1 (jongen)	Thiamine 25 mg/kg/dag opgehoogd naar 50 mg/kg/dag	PDHC deficiëntie met lactaat acidose, hypotonie en myoclonus, diagnose leeftijd 5 maanden.	Matabole acidose, hypotonie en myoclonus	Regressie klinische symptomen en terugkeer naar normale bloed lactaat waarden. Bij interruptie van thiamine suppletie na 1 jaar keerden klinische en biochemische symptomen terug.	Bij follow-up op 6-jarige leeftijd geen acidose, geen myoclonie, normale psychologische ontwikkeling.		C
Bonne	Case report	N=1, jongen.	Thiamine 500	Thiamine responsieve PDHC deficiëntie met congenitale lactaat acidemie.	Lactaat, hypotonie	Afname van bloedlactaat gehalte en klinische verbetering hypotonie.			C
				PDHC deficiëntie,	Motor	Na 2 jaar thiamine			C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ^d	Risk of bias ^e	Bewijs-klasse ^f
1993 ²⁴			mg/dag en L-carnitine	Diagnose op leeftijd 7 jaar.	neuropathie symptomen tijdens infectie episodes (hypotonie, spierzwakte, lactaat acidemie. Op 7-jarig leeftijd blijvende spierzwakte en areflexie Geen cerebrale dysfunctie	therapie klinische en biochemische verbetering. Alleen areflexie en matige atrofie van de proximale spieren van de benen.			
Narisawa 1992 ²⁵	Case report	N=1, jongen	Thiamine, 1000 mg/dag	Snel vermoeid en lichte acidemie bij inspanning, PDHC deficiëntie, diagnose leeftijd 9 jaar. Motorische en cognitieve ontwikkeling normaal.	Vermoeidheid	Klinische en biochemische verbetering, in staat tot flinke inspanningen. Bij 1 maand staken thiamine op 17-jarige leeftijd terugeer symptomen.	Doet het op 18 jarige leeftijd goed op middelbare school.		C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ^d	Risk of bias ^e	Bewijs-klasse ^f
Scholte 1992 ²⁶	Case report	N=1 (meisje)	Thiamine 20 mg/dag	Thiamine responsieve PHDC deficiëntie met ptosis, aangezicht spierzwakte, verhoogd lactaat en pyruvaat. Leeftijd 8 jaar.	Lactaat acidose, myopathie, oftalmoplegie	Na 8 maanden symptomen verdwenen en lactaat afgenomen. Bij tijdelijk staken thiamine toename van bloed lactaat.	Thiamine succesvol bij PDHC deficiëntie.		C
Wick 1977 ²⁷	Case report	N=1 (jongen)	Thiamine 1800 mg/dag.	PDHC deficiëntie met mentale retardatie, ataxie en neurologische symptomen. Leeftijd diagnose 20 maanden.	Bloed lactaat, ataxie.	Daling lactaat. Verdwijnen ataxie. Bij onderbreken thiamine na 6 maanden terugkeer ataxie die bij hervatten thiamine na 2 dagen verdween.	Duran (1985) meldt dat op 12-jarige leeftijd sprake is van een IQ van 66 en thiamine dosering van 2400 mg/dag.		C

4. Bespreking

Level of evidence matig

De level of evidence van de publicaties is matig, er zijn slecht case reports en case series gevonden. We nemen hiermee genoeg omdat sprake is van beperkende omstandigheden die de wenselijkheid en haalbaarheid van een RCT beperken (zie ook paragraaf 1.c).

Klinisch beeld

Het klinische beeld van PDHC deficiëntie is heterogeen. Er is een ernstige vorm met acidose bij de geboorte en overlijden in de neonatale periode, een vorm met minder ernstige acidose maar met ernstige psychomotore retardatie en het neurologische beeld van het Leigh syndroom en een vorm met matige acidose, perioden met ataxie, enige ontwikkelingsachterstand en soms perifere neuropathie. (Di Rocco 2000). Onbehandeld is het verloop van de aandoening progressief.

Plausibel causaal verband en direct effect

Thiamine is als co-factor essentieel voor het functioneren van het Pyruvaat dehydrogenase complex. Er is een plausibel causaal verband tussen de pathofysiologie van de aandoening en de werking van thiamine. Toedienen van thiamine kan de restactiviteit van het enzymcomplex vergroten maar kan niet worden beschouwd als een 'oorzakelijke' therapie. Er is bij gebleken thiamine responsiviteit sprake van een vrijwel 'alles- of -niets effect' dat het bestaan van een causaal verband ondersteunt. Bij thiamine responsieve PDHC deficiëntie is direct een verbetering van klinische symptomen te zien en thiamine kan in die gevallen voorkomen dat sommige patiënten sterven. Met tijdige behandeling met thiamine kan stabilisering van de progressie worden bereikt en zullen sommige patiënten een normaal leven kunnen leiden zonder symptomen.

De literatuur laat consistent positieve resultaten zien bij thiamine responsiviteit.

Thiamine responsiviteit

Slechts een deel van de patiënten met PDHC deficiëntie reageert positief op thiamine toediening. Bij PDHC deficiëntie patiënten met terugkerende aanvallen van ataxie, dystonie en metabole acidose moet thiamine responsiviteit worden onderzocht. Barnerias (2010) geeft aan dat kinderen die niet reageren op de therapie mogelijk een te lage dosering krijgen. Omdat de ziekte waarschijnlijk te behandelen is met hoge doses thiamine is vroege diagnose nodig voor een betere prognose. (Kinoshita 1997) Het vaststellen van thiamine responsiviteit is niet eenvoudig. Bij hoge concentratie TPP kan de PDHC activiteit normaal zijn. Test van PDHC activiteit bij lage TPP concentratie maakt selectie van thiamine responsieve acidemie mogelijk (Naito) Mogelijk zijn patiënten met mildere symptomen

(intermitterend) en hogere rest enzym activiteit vaker thiamine responsief (Debray 2008)

Optimale dosis De optimale dosis om gunstige effecten te bereiken lijkt op basis van de literatuur individueel bepaald. De dosis varieert van 50-500 mg/dag, waarschijnlijk afhankelijk van het gewicht van de patiënt.

Conclusie De beschreven casuïstiek waarbij thiamine is voorgeschreven is geen sterke onderbouwing van de werkzaamheid. Soms heeft thiamine een effect maar het is niet te voorspellen in welke gevallen. We kunnen echter genoeg nemen met deze lagere level of evidence omdat uit de literatuur bij thiamine responsiviteit consistent positieve resultaten blijken en een 'direct effect'.
Het is gezien het mogelijk voorkomen van irreversibele schade aan te bevelen zo vroeg mogelijk, op geleide van de symptomen, te starten met thiamine bij het vermoeden van, mogelijk thiamine responsieve, PHDC deficiëntie.

5. Inhoudelijke consultatie

Voor de inhoudelijke consultatie van dit rapport, zijn de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Vereniging tot bevordering onderzoek Erfelijke Stofwisselingsziekten in het Nederlandse taalgebied (ESNLT) benaderd. Beide organisaties konden zich vinden in de conclusie.

6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk

De behandeling van thiamine responsieve PDHC deficiëntie met thiamine voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Ingangsdatum PM

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

Thiamine bij pyruvate dehydrogenase deficiency

Searchdatum: 01-02-2012

Medline (Pubmed)

("Thiamine/therapeutic use"[Mesh])

AND

"Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease/drug therapy"[Mesh]

Referentie	Geinclideerd	Reden voor exclusie
1. Barnerias C, Saudubray JM, Touati G, et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: four neurological phenotypes with differing pathogenesis. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2010; 52(2): e1-e9	X	
2. Sedel F, Challe G, Mayer JM, et al. Thiamine responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in an adult with peripheral neuropathy and optic neuropathy. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2008; 79(7): 846-7.	X	
3. Lee EH, Ahn MS, Hwang JS, et al. A Korean female patient with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency due to a novel point mutation (Y161C) in the PDHAI gene. <i>J Korean Med Sci</i> 2006; 21(5): 800-4.	X	
4. Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Thiamine-	X	

Referentie	Geïncludeerd	Reden voor exclusie
responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in two patients caused by a point mutation (F205L and L216F) within the thiamine pyrophosphate binding region. Biochim Biophys Acta 2002; 1588(1): 79-84		
Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Diagnosis and molecular analysis of three male patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. J Neurol Sci 2002; 201(1-2): 33-7	X	
6. Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Concomitant administration of sodium dichloroacetate and thiamine in west syndrome caused by thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. J Neurol Sci 1999; 171(1): 56-9.	X	
7. Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Biochemical and molecular analysis of an X-linked case of Leigh syndrome associated with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis 1997; 20(4): 539-48	X	
8. Pastoris O, Savasta S, Foppa P, et al. Pyruvate dehydrogenase deficiency in a child responsive to thiamine treatment. Acta Paediatr 1996; 85(5): 625-8.	X	
9. Chabrol B, Mancini J, Benelli C, et al. Leigh syndrome: pyruvate dehydrogenase defect. A case with peripheral neuropathy. J Child Neurol		X behandelt niet de toepassing van thiamine

Referentie	Geïnccludeerd	Reden voor exclusie
1994; 9(1): 52-5.		
10. Bonne G, Benelli C, De Meirleir L, et al. E1 pyruvate dehydrogenase deficiency in a child with motor neuropathy. <i>Pediatr Res</i> 1993; 33(3): 284-8	X	
11. Narisawa K, Endo H, Miyabayashi S, et al. Thiamine responsive pyruvate dehydrogenase deficiency. <i>J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)</i> 1992; Spec No. 585-8	X	

("Thiamine/therapeutic use"[MeSH Terms] OR thiamine[tiab]) AND "Pyruvate Dehydrogenase"

Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Case Reports, English, French, German, Dutch

Referentie	Geïnccludeerd	Reden voor exclusie
1. Giribaldi G, Doria-Lamba L, Biancheri R, et al. Intermittent-relapsing pyruvate dehydrogenase complex deficiency: a case with clinical, biochemical, and neuroradiological reversibility. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2011; aheadofprint, dec. 5.	X	
2. Toyoshima M, Oka A, Egi Y, et al. Thiamine-responsive congenital lactic acidosis: clinical and biochemical studies. <i>Pediatr Neurol</i> 2005; 33(2): 98-104	X	
3. Di Rocco M, Lamba LD, Minniti G, et al. Outcome of thiamine treatment in a child with	X	

Referentie	Geïncludeerd	Reden voor exclusie
Leigh disease due to thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency. <i>Eur J Paediatr Neurol</i> 2000; 4(3): 115-7		
4. Scharfe C, Hauschild M, Klopstock T, et al. A novel mutation in the thiamine responsive megaloblastic anaemia gene SLC19A2 in a patient with deficiency of respiratory chain complex I. <i>J Med Genet</i> 2000; 37(9): 669-73.		X geen klinische informatie over effect van thiamine op PDHC deficiëntie.
5. Rubio-Gozalbo ME, Heerschap A, Trijbels JM, et al. Proton MR spectroscopy in a child with pyruvate dehydrogenase complex deficiency. <i>Magn Reson Imaging</i> 1999; 17(6): 939-44.	X	
6. Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Thiamine-responsive lactic acidemia: role of pyruvate dehydrogenase complex. <i>Eur J Pediatr</i> 1998; 157(8): 648-52.	X	
7. Kinoshita H, Sakuragawa N, Tada H, et al. Recurrent muscle weakness and ataxia in thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. <i>J Child Neurol</i> 1997; 12(2): 141-4	X	
8. Naito E, Ito M, Takeda E, et al. Molecular analysis of abnormal pyruvate dehydrogenase in a patient with thiamine-responsive congenital lactic acidemia. <i>Pediatr Res</i> 1994; 36(3): 340-6.	X	
9. Scholte HR, Busch HF, Luyt-Houwen IE. Vitamin-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in a young girl with external	X	

Referentie	Geïnccludeerd	Reden voor exclusie
ophthalmoplegia, myopathy and lactic acidosis. J Inherit Metab Dis 1992; 15(3): 331-4		
10. Klein G, Probst S, Kessler P, et al. [Thiamine deficiency as a cause of life threatening lactic acidosis in total parenteral nutrition] Thiaminmangel als Ursache lebensbedrohlicher Laktataziden bei totaler parenteraler Ernährung. Klin Wochenschr 1991; 69 Suppl 26, 193-5		X behandelt niet pyruvaat dehydrogenase deficiëntie
11. Sacks W, Esser AH, Sacks S. Inhibition of pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) by antipsychotic drugs. Biol Psychiatry 1991; 29(2): 176-82.		X behandelt effect van medicatie op PDHC
12. Duran M and Wadman SK. Thiamine-responsive inborn errors of metabolism. J Inherit Metab Dis 1985; 8 Suppl 1, 70-5.		X geen oorspronkelijke casuïstiek
13. Zak TA and D'Ambrosio FAJ. Nutritional nystagmus in infants. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1985; 22(4): 140-2.		X behandelt niet pyruvaat dehydrogenase deficiëntie
14. Johnston K, Newth CJ, Sheu KF, et al. Central hypoventilation syndrome in pyruvate dehydrogenase complex deficiency. Pediatrics 1984; 74(6): 1034-40.		X behandelt niet de toepassing van thiamine
15. Wendel U, Przyrembel H, Becker K, et al. [Pyruvate-dehydrogenase deficiency. Lethal course of the disease during infancy (author's transl)]		X behandelt niet de toepassing van thiamine

Referentie	Geïncludeerd	Reden voor exclusie
Pyruvatdehydrogenase-Mangel--letaler Verlauf im Sauglingsalter. Monatsschr Kinderheilkd 1978; 126(3): 140-7.		
16. Wick H, Schweizer K, Baumgartner R. Thiamine dependency in a patient with congenital lacticacidaemia due to pyruvate dehydrogenase deficiency. Agents Actions 1977; 7(3): 405-10	X	
17. Hommes FA, Berger R, Luit-de-Haan G. The effect of thiamine treatment on the activity of pyruvate dehydrogenase: relation of the treatment of Leigh's encephalomyelopathy. Pediatr Res 1973; 7(7): 616-9		X onderzoek bij dieren

Bijlage 2: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
CIGNA ²⁶	Hospitalization for the Initiation of a Ketogenic Diet.	Ketogeen dieet is medisch noodzakelijk bij PDHC deficiëntie. Een ketogeen dieet is samen met thiamine de primaire therapie bij pasgeborenen met deze aandoening.	2010

Bijlage 3: Overzicht van richtlijnen

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. ²⁹	Diagnostik und Therapieansätze bei Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter.	2010

Literatuurlijst

- ¹ <http://www.fk.cvz.nl/Inleidendeteksten/In%20vitaminen.asp> benaderd januari 2012
- ² <http://www.erfelijkheid.nl/node/343> benaderd januari 2012
- ³ E Sedel, G Challe, J-M Mayer, et al. Thiamine responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in an adult with peripheral neuropathy and optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:846-847
- ⁴ OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <http://www.omim.org/entry/312170> benaderd januari 2012
- ⁵ Willichowski E. Mitochondrial encephalomyopathies: clinical and neuroradiological spectrum. Benaderd juli 2012 via http://www.neuropediatrie.com/fileadmin/user_upload/pdfs/Abstracts_Erlangen2005.pdf
- ⁶ Van Karnebeek CDIM, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2011.
- ⁷ Debray FG, Lambert M, Gagne R, et al. Pyruvate dehydrogenase deficiency presenting as intermittent isolated acute ataxia. *Neuropediatrics*. 2008;39(1):20-3
- ⁸ Patel PK, O'Brien TW, Subramony SH, et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* 2012; 105(1):34-43.
- ⁹ Giribaldi G, Doria-Lamba L, Biancheri R, et al. Intermittent-relapsing pyruvate dehydrogenase complex deficiency: a case with clinical, biochemical, and neuroradiological reversibility. *Dev Med Child Neurol* 2011; aheadofprint, dec. 5
- ¹⁰ Barnerias C, Saudubray JM, Touati G, et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: four neurological phenotypes with differing pathogenesis. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52(2): e1-e9.
- ¹¹ Sedel F, Challe G, Mayer JM, et al. Thiamine responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in an adult with peripheral neuropathy and optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(7): 846-7.
- ¹² Lee EH, Ahn MS, Hwang JS, et al. A Korean female patient with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency due to a novel point mutation (Y161C) in the PDHA1 gene. *J Korean Med Sci* 2006; 21(5): 800-4
- ¹³ Toyoshima M, Oka A, Egi Y, et al. Thiamine-responsive congenital lactic acidosis: clinical and biochemical studies. *Pediatr Neurol* 2005; 33(2): 98-104.
- ¹⁴ Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in two patients caused by a point mutation (F205L and L216F) within the thiamine pyrophosphate binding region. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1588(1): 79-84.
- ¹⁵ Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Diagnosis and molecular analysis of three male patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Neurol Sci* 2002; 201(1-2): 33-7
- ¹⁶ Di Rocco M, Lamba LD, Minniti G, et al. Outcome of thiamine treatment in a child with Leigh disease due to thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; 4(3): 115-7.
- ¹⁷ Rubio-Gozalbo ME, Heerschap A, Trijbels JM, et al. Proton MR spectroscopy in a child with pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Magn Reson Imaging* 1999; 17(6): 939-44.

- ¹⁸ Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Concomitant administration of sodium dichloroacetate and thiamine in west syndrome caused by thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Neurol Sci* 1999; 171(1): 56-9
- ¹⁹ Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Thiamine-responsive lactic acidemia: role of pyruvate dehydrogenase complex. *Eur J Pediatr* 1998; 157(8): 648-52
- ²⁰ Kinoshita H, Sakuragawa N, Tada H, et al. Recurrent muscle weakness and ataxia in thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Child Neurol* 1997; 12(2): 141-4.
- ²¹ Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Biochemical and molecular analysis of an X-linked case of Leigh syndrome associated with thiamin-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20(4): 539-48
- ²² Pastoris O, Savasta S, Foppa P, et al. Pyruvate dehydrogenase deficiency in a child responsive to thiamine treatment. *Acta Paediatr* 1996; 85(5): 625-8
- ²³ Naito E, Ito M, Takeda E, et al. Molecular analysis of abnormal pyruvate dehydrogenase in a patient with thiamine-responsive congenital lactic acidemia. *Pediatr Res* 1994; 36(3): 340-6.
- ²⁴ Bonne G, Benelli C, De Meirleir L, et al. E1 pyruvate dehydrogenase deficiency in a child with motor neuropathy. *Pediatr Res* 1993; 33(3): 284-8.
- ²⁵ Narisawa K, Endo H, Miyabayashi S, et al. Thiamine responsive pyruvate dehydrogenase deficiency. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1992; Spec No, 585-8.
- ²⁶ Scholte HR, Busch HF, Luyt-Houwen IE. Vitamin-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in a young girl with external ophthalmoplegia, myopathy and lactic acidosis. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15(3): 331-4.
- ²⁷ Wick H, Schweizer K, Baumgartner R. Thiamine dependency in a patient with congenital lactic acidemia due to pyruvate dehydrogenase deficiency. *Agents Actions* 1977; 7(3): 405-10.
- ²⁸ CIGNA. Hospitalization for the Initiation of a Ketogenic Diet. 2010. Geraadpleegd in Feb. 2012 via www.cigna.com
- ²⁹ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. Diagnostik und Therapieansätze bei Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter. 2010. Geraadpleegd in Feb. 2012 via www.awmf.org

Bijlage 3

Achtergrondrapportage biotine

Rapport

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: behandeling van biotinidase deficiëntie met biotine

Datum: november 2012

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volnummer</i>	2012022227
<i>Afdeling</i>	ZORG-ZA
<i>Auteurs</i>	mw. drs. A.J. Link
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 86 47

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave.....	2
Samenvatting	3
1. Inleiding	4
1.a. Aanleiding.....	4
1.b. Verzoek minister.....	5
1.c. Achtergrond biotinidase deficiëntie	5
1.d. Vraagstelling literatuuronderzoek	7
2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies	9
3. Resultaten	10
3.a. Resultaten literatuursearch.....	10
3.b. Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies	10
3.c. Effectiviteit.....	10
3.c.1. Biotinebehandeling bij BTD gediagnosticeerd op basis van symptomen	10
3.c.2. Preventieve biotinebehandeling bij BTD gediagnosticeerd op basis van hielprik of andere vorm van screening (preventief)	10
3.c.3. Bijwerkingen.....	11
3.d. Standpunten en richtlijnen	11
3.d.1. Gezondheidsraad	11
3.d.2. Duitsland	12
4. Bespreking	13
5. Inhoudelijke consultatie.....	15
6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk.....	15
Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch	16
Bijlage 2: Overzicht van richtlijnen/standpunten.....	19
Bijlage 3: Overzicht geselecteerde studies.....	20

Samenvatting

<i>Aanleiding</i>	<p>De afdeling Metabole Ziekten Emma Kinderziekenhuis/AMC heeft de minister een brief gezonden omdat zich in de praktijk problemen voordoen omdat bepaalde middelen bij stofwisselingsziekten niet vergoed worden. Vanwege dit vergoedingsprobleem heeft de minister van VWS met haar brief van 12 december 2011 het CVZ verzocht om een uitvoeringstoets 'aanspraak voedingssupplementen'. De uitvoeringstoets bestond uit twee vragen:</p> <ul style="list-style-type: none">◦ onderzoek of de genoemde voedingssupplementen uitgaande van de pakketprincipes (o.a. effectiviteit) in het basispakket opgenomen dienen te worden;◦ neem andere vitamines of mineralen waarbij naar het inzicht van het CVZ de problematiek soortgelijk is, eveneens mee te nemen in de analyse.
<i>Indicatie</i>	<p>Deze rapportage richt zich op de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk (pakketprincipe effectiviteit) van het in de brief genoemde middel biotine bij de behandeling van biotinidase deficiëntie (BTD).</p> <p>Biotinidase deficiëntie is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Veelvoorkomende symptomen bij kinderen met volledige (profound) BTD (indien niet behandeld) zijn epileptische aanvallen en verminderde spierspanning. Andere symptomen zoals gehoorverlies, verminderd gezichtsvermogen en gemiddelde of ernstige ontwikkelingsachterstand zijn vaak onomkeerbaar. Indien onbehandeld kan biotinidase deficiëntie leiden tot coma (10 à 20 procent van de patiënten en/of de dood). Sinds 2007 maakt het testen van baby's op biotinidase deficiëntie onderdeel uit van de hielprik.</p>
<i>Behandeling</i>	<p>De behandeling van biotinidase deficiëntie bestaat uit het toedienen van vitamine B8/H (biotine).</p>
<i>Literatuuronderzoek</i>	<p>We hebben een literatuursearch verricht naar de vraag of de inzet van biotine bij biotinidase deficiëntie voldoet aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk.</p>
<i>Resultaten</i>	<p>Uit deze search blijkt dat de level of evidence matig is doordat slechts case reports en case series gevonden zijn. We concluderen dat we met lagere level of evidence genoeg kunnen, omdat er sprake is van een groot aantal beperkende omstandigheden waardoor de wenselijkheid en haalbaarheid van een RCT wordt beperkt. Voorwaarde voor vergoeding uit de basisverzekering is dan wel dat de literatuur van lagere evidence consistente positieve resultaten moet laten zien en er sprake is van een vrijwel 'alles-of-niets effect' of 'direct-effect'.</p>
<i>Causaal verband</i>	<p>Uit de literatuur blijkt dat er sprake is van een plausibel causaal verband tussen de pathofysiologie van de aandoening</p>

<i>Alles-of-niets</i>	en de werking van biotine. Dit causale verband wordt tevens ondersteund door een vrijwel 'alles-of-niets effect'. Indien patiënten preventief met biotine behandeld worden, zullen zij een normaal leven leiden zonder symptomen. Indien zij niet behandeld worden bestaat de kans dat een patiënt in coma zal raken of zal komen te overlijden. Ook is er sprake van een
<i>Direct</i>	direct-effect. Uit alle case reports en case series blijkt dat symptomen voor een groot deel direct of binnen enkele weken verdwijnen. Helaas blijkt de schade die reeds is aangericht wat betreft gehoorverlies en verminderd gezichtsvermogen onomkeerbaar. Ook wordt een ontwikkelingsachterstand vaak niet helemaal meer ingehaald.
<i>Partieel versus profound</i>	Omdat het vaak kleine kinderen betreft, die niet in staat zijn vroegtijdig symptomen te herkennen en verwoorden, niet van tevoren is te bepalen of en wanneer iemand met partiële BTD symptomen gaat ontwikkelen en er geen bijwerkingen zijn gevonden voor de behandeling met biotine, zijn we van mening dat zowel patiënten met profound als met partiële BTD in aanmerking zouden moeten komen voor vergoeding van biotine.
<i>Conclusie stand van de W&P</i>	De behandeling van biotinidase deficiëntie (zowel profound als partieel) met biotine voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

AMC

De afdeling Metabole Ziekten Emma Kinderziekenhuis/AMC heeft de minister een brief gezonden (bijlage 1 van het overkoepelende rapport 'Voedingssupplementen') omdat zich in de praktijk problemen voordoen omdat bepaalde middelen bij stofwisselingsziekten niet vergoed worden. Hieronder is een samenvatting uit deze brief opgenomen.

Het gaat om zeldzame, vaak ernstige, chronische ziekten. In Nederland worden deze patiënten vrijwel uitsluitend behandeld via de afdeling metabole ziekten van Universitair Medisch Centra's (UMC's). Het gaat om meer dan 200 verschillende 'weesziekten' en geschat wordt dat er in Nederland zo'n 6000 patiënten in leven zijn met één van deze ziekten.

Het probleem hierbij is dat er bepaalde 'medicijnen' beschikbaar zijn die bewezen effectief zijn, maar die niet op de lijst van het GVS staan, aldus het AMC. De reden hiervoor is, volgens het AMC, dat deze middelen worden gezien als voedingssupplementen waardoor de verzekering niet gehouden is aan vergoeding. Dit levert voor de patiënten en familieleden, maar ook voor de betrokken artsen, een vaak moeizame strijd op, waarna meestal na de nodige correspondentie uiteindelijk een machtiging op coulancebasis voor 1 jaar verkregen wordt.

Het AMC voegt hieraan toe dat het hier middelen betreft die door de (internationale) beroepsgroep erkend worden als 'medicijn' voor de betreffende ziekten. Volgens het AMC zal het niet lukken om deze middelen via de normale weg op de lijst van het GVS te krijgen, omdat RCT's niet mogelijk zijn; het gaat namelijk vaak om zeer zeldzame ziekten. Omdat de meeste middelen vrij verkrijgbaar zijn is het voor farmaceutische bedrijven niet aantrekkelijk om de middelen als formele medicijnen op de markt te brengen.

Voorbeelden

Voorbeelden die het AMC noemt zijn:

- *Thiamine (vitamine B1) bij patiënten met een thiamine responsieve deficiëntie van het enzym pyruvaat dehydrogenase.*
- *Biotine (vitamine H of B8) dit middel voorkomt zeer ernstige mentale retardatie bij patiënten met biotinidase deficiëntie. Op deze ziekte worden sinds 1 januari 2007 alle in Nederland geboren kinderen onderzocht middels de hielprik screening.*
- *Arginine (een aminozuur) bij de behandeling van patiënten met aangeboren enzymdeficiënties in de ureumcyclus. Onbehandeld leidt deze ziekte tot levensbedreigende crisis.*

1.b. Verzoek minister

Uitvoeringstoets

Vanwege dit vergoedingsprobleem heeft de minister van VWS met haar brief van 12 december 2011 het CVZ verzocht om een uitvoeringstoets 'aanspraak voedingssupplementen'. De minister verzoekt het CVZ te onderzoeken of voedingssupplementen (zoals genoemd in de brief van het Academisch Medisch Centrum (AMC)), uitgaande van de pakketprincipes (noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) in het basispakket opgenomen dienen te worden. Aanvullend vraagt de minister om andere vitamines of mineralen waarbij naar het inzicht van het CVZ de problematiek soortgelijk is, eveneens mee te nemen in de analyse.

Deze rapportage richt zich op de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk van biotine bij biotinidase deficiëntie (BTD).

1.c. Achtergrond biotinidase deficiëntie

Biotinidase deficiëntie

Biotinidase deficiëntie is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. De overerving is autosomaal-recessief (beide ouders zijn drager van een mutatie maar zijn zelf niet ziek). Biotinidase deficiëntie werd voor het eerste beschreven door Wolf et al. (1983)¹. Bij deze aandoening is er een tekort aan het enzym biotinidase (Biotinamide-amidohydrolase). Biotinidase is een enzym dat de vitamine biotine vrijmaakt. Door dit tekort is het lichaam niet in staat om voldoende biotine vrij te maken uit voeding. Biotine is normaal gesproken

slechts in kleine hoeveelheden nodig, doordat biotine grotendeels in het lichaam wordt gerecycled door het enzym biotinidase². Biotine heeft een belangrijke taak bij de vet- en suikerstofwisseling en de productie van vetzuren. Er kan een gedeeltelijk (partieel) of ernstig (profound) tekort aan het enzym biotinidase zijn³. Er wordt gesproken van profound BTD indien de activiteit van het enzym minder is dan 10% van de gemiddelde normale waarde. Bij partiële BTD is sprake van een activiteit van tussen de 10 en 30% van de gemiddelde normale waarde.

Symptomen

Kinderen met profound BTD (indien niet behandeld) vertonen meestal neurologische afwijkingen en huidaandoeningen. Dit uit zich vaak in de volgende symptomen: epileptische aanvallen, verminderde spierspanning, ademhalingsproblemen, ontwikkelingsachterstand, gehoorverlies, verlies gezichtsvermogen, huiduitslag en haaruitval. Epileptische aanvallen en verminderde spierspanning zijn de meest voorkomende symptomen⁴. Gehoorverlies, verminderd gezichtsvermogen en gemiddelde of ernstige ontwikkelingsachterstand zijn vaak onomkeerbaar. Indien onbehandeld kan biotinidase deficiëntie leiden tot coma (10 à 20 procent van de patiënten⁵ en/of de dood⁶. Kenmerken treden meestal op in de eerste zes levensmaanden. Of en de mate waarin de kenmerken tot uiting komen verschilt van persoon tot persoon. Bij de milde vorm komen de kenmerken alleen tijdens ziekte of infecties naar voren³.

Wanneer bij een kind een erfelijke stofwisselingsziekte wordt vastgesteld, blijkt namelijk dat de ouders soms één of meer kinderen hebben gehad, die op jonge leeftijd zonder duidelijke diagnose zijn overleden⁸.

Incidentie

Biotinidase deficiëntie komt ongeveer voor bij 1 op de 60.000 personen³.

Behandeling

Biotinidase deficiëntie is niet te genezen, maar kan wel behandeld worden. De behandeling van biotinidase deficiëntie bestaat uit het toedienen van vitamine B8/H (biotine)³. De biotinetherapie bij het ontbreken van het enzym biotinidase is levenslang, waarbij de dosering individueel moet worden vastgesteld⁷. Kinderen met profound BTD worden vaak behandeld met een dagelijkse dosis biotine van 5-20 mg⁶. Bijna alle patiënten reageren gunstig op hoge doses biotine, die blijvend moet worden gegeven⁸. De concentratie biotine in normale vitaminepreparaten is onvoldoende voor de behandeling van deze groep patiënten. Een biotinerijk dieet heeft geen tot onvoldoende effect omdat biotine in eten niet in de vrije vorm (maar gebonden) is opgenomen⁶. Symptomen keren terug wanneer (tijdelijk) wordt gestopt met de behandeling.

Profound BTD

Het is weleens gesuggereerd dat alleen kinderen met een profound BTD met een normal serum Biotinidase activity van minder dan 1% behandeling met biotine nodig zouden hebben.

Partiële BTD

Men verwachtte dat kinderen met profound BTD (<1%) een hoger risico hebben op symptomen dan een kind met profound BTD met een activiteit tussen de 1-10%. Wolf (2010)⁶ heeft een groep kinderen bestudeerd met profound BTD. Een deel van de kinderen met <1% ontwikkelde geen symptomen tot een leeftijd van enkele maanden of jaren, terwijl een deel van de kinderen met een activiteit tussen 1-10% juist symptomen ontwikkelde tijdens de eerste levensmaanden. Gebaseerd op literatuuronderzoek en niet gepubliceerde data, bevelen Wolf en zijn collega's aan om niet op basis van mate van enzymactiviteit of genafwijking te bepalen om te behandelen. Ze bevelen aan om direct te beginnen met behandelen en niet te wachten op symptomen⁶.

Door de screening worden kinderen met partiële BTD geïdentificeerd. Ze worden niet gevonden doordat ze symptomen hebben. In het begin wist men niet of deze kinderen behandeling nodig hadden. Over de jaren werd duidelijk door wereldwijde publicaties dat kinderen met partiële BTD ook symptomen ontwikkelden, vaak wanneer deze kinderen een infectie hadden opgelopen of een ernstige buikgriep⁶. Meestal zijn de symptomen die kinderen met partiële BTD ontwikkelen mild, maar ook de andere ernstige symptomen kunnen voorkomen bij kinderen met partiële BTD⁹. De symptomen verdwijnen bij deze kinderen bij behandeling met biotine. Naar mate het aantal gevallen toenam, kwam men tot de conclusie dat het beter was om voorzichtig te zijn en deze kinderen preventief te behandelen met biotine (dagelijks 1-5 mg). Enkele specialisten betwijfelen nog steeds de noodzaak van preventief behandelen, maar de meeste specialisten delen de visie om deze kinderen bij voorbaat te behandelen⁶.

Hielprik

De hielprik is een neonatale screeningsmethode. In Nederland wordt elke baby kort na de geboorte onderzocht op enkele ernstige aangeboren ziektes. In de hielprik worden ernstige afwijkingen opgespoord, waarbij vroegtijdige behandeling van de aandoening ernstige schade aan de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling kan worden beperkt of voorkomen en de overlevingskans wordt verhoogd. Sinds 1 januari 2007 maakt het testen van baby's op biotinidase deficiëntie ook onderdeel uit van de hielprik. Met een eenvoudige test kan met een geringe hoeveelheid materiaal de enzymactiviteit worden vastgesteld. Omdat bij de aandoening abnormale omzettingsproducten in het bloed circuleren, is het mogelijk biotinidase en holocarboxylase synthase deficiënties door middel van ms/ms (tandem mass spectrometry technology) te detecteren¹⁰.

Neonatale screening op biotinidase deficiëntie vindt plaats in een groot deel van de Verenigde Staten en veel andere landen⁴.

1.d. Vraagstelling literatuuronderzoek

Vraagstelling

Welke literatuur is in de (inter)nationale literatuur beschikbaar

	<p>over de effectiviteit van de behandeling van biotinidase deficiëntie met biotine?</p> <p>Er is gezocht naar studies waar biotine als behandeling wordt gegeven bij biotinidase deficiëntie, het liefst waarbij is vergeleken met andere interventies of geen behandeling.</p>
<i>Patiëntenpopulatie</i>	Patiënten met biotinidase deficiëntie.
<i>Relevante uitkomstmaten</i>	Overleving en symptoomvermindering of -vermijding (in geval van preventieve behandeling), waarbij symptomen zoals epileptische aanvallen, verminderde spierspanning, ademhalingsproblemen, ontwikkelingsachterstand, gehoor- en zichtverlies belangrijker worden geacht dan haaruitval en huiduitslag.
<i>Follow-up duur</i>	Minimaal enkele maanden.
<i>Vereiste methodologische studiekenmerken</i>	Als één studie van A1-niveau of ten minste twee studies op A2-niveau (RCT) met dezelfde positieve uitkomsten beschikbaar zijn, zal de beslissing over de 'stand van de wetenschap en praktijk' meestal positief zijn. Dit is echter niet altijd voorhanden. Bij de toepassing van biotine bij biotinidase deficiëntie is het uitvoeren van een RCT of andere vergelijkende studie naar verwachting niet haalbaar. Er zijn omstandigheden waarbij we bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk genoeg nemen met een lagere level of evidence.
<i>RCT niet wenselijk en haalbaar</i>	<p>In dit geval kan genoeg worden genomen met case reports of case series omdat er sprake is van een groot aantal omstandigheden waardoor de wenselijkheid en haalbaarheid van een RCT worden beperkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ het is niet te verwachten dat patiënten en/of behandelaars willen meewerken aan randomiseren; ◦ het betreft een ziektebeeld met een zeer slecht natuurlijk beloop, waarbij er bij niet behandelen onherstelbare schade kan optreden; ◦ er sprake is van een plausibel causaal verband tussen de pathofysiologie van de aandoening en de werking van de interventie en er sprake is van een vrijwel 'alles of niets effect' of 'direct effect'; ◦ er is sprake van een zeer klein indicatiegebied; ◦ het betreft een algemeen geaccepteerde interventie voor zowel patiënten als behandelaars bij deze indicatie;
<i>Consistente resultaten</i>	Om tot een positieve beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk te komen, zal de literatuur van lagere level of evidence consistente positieve resultaten moeten laten zien. Daarnaast zal uit de literatuur moeten blijken of inderdaad sprake is van een vrijwel 'alles-of-niets effect' of 'direct-effect'.

2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

<i>Zoektermen</i>	<p>We hebben in februari 2012 een literatuur search verricht met de zoektermen 'Biotinidase Deficiency/therapy'[Mesh], (Biotinidase Deficiency AND biotin).</p> <p>De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.</p>
<i>Databases & websites</i>	<p>De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent biotine bij behandeling van biotinidase deficiëntie: AETNA, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, FDA, IQWiG, G-BA, Gezondheidsraad, Regence Group, KCE, NICE en de HTA-database (CRD).</p> <p>De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor biotinidase deficiëntie: National Guideline Clearinghouse (NGC), TRIP-database, CBO, IQWiG en NICE.</p>
<i>Selectiecriteria</i>	<p>In –en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.</p> <p>De volgende in –en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:</p> <ul style="list-style-type: none">- biotinidase deficiëntie;- behandeling met biotine.

3. Resultaten

3.a. Resultaten literatuursearch

Er zijn in de search 29 publicaties gevonden en één standpunt/richtlijn. Na selectie door twee beoordelaars op basis van de abstract bleven er 20 studies over en één standpunt/richtlijn die volledig zijn bekeken. Uiteindelijk zijn er 16 case reports/case series geïnccludeerd. Uiteindelijk zijn er nog twee related articles geïnccludeerd.

De in de search gevonden studies zijn weergegeven in bijlage 1. In deze bijlage is ook weergegeven welke studies om welke reden zijn geëxcludeerd.

De gevonden richtlijn is weergegeven in bijlage 2.

3.b. Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies

De level of evidence van de studies is slecht tot matig omdat enkel sprake is van case reports en case series. De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 3.

3.c. Effectiviteit

3.c.1. Biotinebehandeling bij BTD gediagnosticeerd op basis van symptomen

Diagnose na symptomen

Uit alle case reports en case series komt naar voren dat in geval van biotinidase deficiëntie biotine direct (vaak binnen enkele dagen tot weken) tot effect heeft dat de meeste symptomen verdwijnen of verminderen. Het betreft hier epileptische aanvallen, spierverzwakking, ademhalingsmoeilijkheden, huiduitslag, haarverlies, lethargie. Gehoorverlies en verminderd gezichtsvermogen blijken echter onomkeerbaar. Ook een ontwikkelingsachterstand wordt vaak nooit meer helemaal ingehaald. Behandeling met biotine lijkt wel verdere achteruitgang te voorkomen. De follow-up van de patiënten uit de case reports en case series waren veelal enkele maanden tot enkele jaren.

In verschillende case reports wordt melding gemaakt van het feit dat een broertje en/of zusje op jonge leeftijd is overleden waarbij sprake was van dezelfde symptomen en achteraf BTB is verondersteld ^{11,12,13,14}. Dit suggereert dat behandeling met biotine overlijden kan voorkomen.

3.c.2. Preventieve biotinebehandeling bij BTB gediagnosticeerd op basis van hiehprik of andere vorm van screening (preventief)

Diagnose door hiehprik

In het verleden werden patiënten voornamelijk behandeld doordat de ziekte tot uiting kwam door het verkrijgen van

symptomen. Tegenwoordig is BTM in veel westerse landen opgenomen in de hiehprik waardoor de diagnose gesteld wordt voordat er sprake is van symptomen. Uit enkele case series blijkt dat indien kinderen met BTM direct na de geboorte behandeld worden een normale ontwikkeling doormaken^{15,16,17,18}.

3.c.3. Bijwerkingen

Geen bijwerkingen

In de case studies wordt niet gesproken over bijwerkingen. Baumgartner and Suormala (1997)¹⁹ geeft aan dat er bij zijn patiënten (n= 134) geen bijwerkingen zijn gevonden bij het gebruik van een dosis van 10 mg/dag. De concentratie van het mogelijk giftige biocytin in lichaamsvloeistoffen lijkt niet te stijgen door middel van een behandeling met biotine, zoals blijkt uit de afwezigheid van verhoogde biocytin uitscheiding in de urine.

3.d. Standpunten en richtlijnen

3.d.1. Gezondheidsraad

Gezondheidsraad

- De Gezondheidsraad heeft in zijn rapport 'Neonatale screening' uit 2005 een standpunt ingenomen over biotinidase deficiëntie in relatie tot het wel of niet opnemen in de hiehprik²⁰.

Criteria opname hiehprik

Criteria waar onder andere aan voldaan moest zijn om in aanmerking te komen voor opname in de hiehprik waren:

- de te behalen gezondheidswinst moest substantieel en duidelijk zijn, niet slechts statisch significant of onvoldoende feitelijk onderbouwd;
- Over de aandoening diende voldoende kennis aanwezig te zijn, onder meer over het natuurlijk beloop;

De aandoening moest behandelbaar zijn. Behandelbaar betekende dat er een doeltreffende therapie beschikbaar is. Doeltreffend hield in dat de therapie in de klinische praktijk significante verbeteringen te bereiken zijn. Als een aandoening goed behandeld kan worden zonder voorafgaande screening zoals veelal bij aandoeningen met omkeerbare symptomen, is screening niet aangewezen.

Over de behandeling van biotinidase deficiëntie is het volgende opgenomen in het rapport van de Gezondheidsraad. Biotinidase is een enzym dat de vitamine biotine vrijmaakt uit de gebonden vorm; deficiëntie van het enzym leidt tot een tekort aan biotine. Biotine is nodig voor de verwerking van verscheidene andere enzymen (carboxylases). De symptomen van een biotinidase deficiëntie vertronen daarom overeenkomst met die van een biotinegebrek. Het is dan ook niet verwonderlijk dat een goede behandeling van patiënten met een biotinidase deficiëntie mogelijk is door het toedienen van biotine. Met een dosis van 5 tot 20 mg biotine (vrij) per dag verdwijnen de meeste ziekteverschijnselen, maar de neurologische schade is slechts gedeeltelijk te herstellen^{21,22}.

Onderzoek wijst uit dat door vroegtijdige behandeling die schade voorkomen kan worden¹⁸.

***Standpunt
commissie***

De commissie was van mening dat bij deze aandoening sprake was van categorie 1. In deze categorie vielen aandoeningen waarbij aanzienlijke, onherstelbare schade is te voorkomen^{21,22,18}. De commissie van de Gezondheidsraad heeft dan ook aanbevolen deze deficiëntie bij pasgeborenen te gaan onderzoeken. Dit advies is overgenomen. Vanaf 2007 is biotinidase deficiëntie opgenomen in de hielprik.

***Duits
screeningsadvies***

3.d.2. Duitsland

In maart 2011 heeft de Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen een richtlijn voor de vroege opsporing van ziekten bij kinderen onder de leeftijd van 6 jaar. In deze richtlijn staat vermeld dat biotinidase deficiëntie is opgenomen in de hielprik. Daarnaast staat beschreven dat biotinidase deficiëntie een defect is in het metabolisme van de vitamine biotine, met huidletsels, metabole 'crisis', verstandelijke handicap en mogelijk fatale afloop als gevolg. De richtlijn legt uit dat door deze ziekte met de hielprik op te sporen, kinderen vroegtijdig behandeld kunnen worden met biotine en symptomen voorkomen of verminderd. Incidentie is ongeveer 1 op de 80.000.

4. Bespreking

<i>Klinisch beeld</i>	Het natuurlijk beloop van deze aandoening is progressief waarbij onomkeerbare symptomen kunnen ontstaan en de kans bestaat dat een patiënt uiteindelijk in coma zal raken of zal komen te overlijden. De behandeling met biotine is levenslang. De optimale dosis wordt op individuele basis bepaald, maar ligt voor profound BTD meestal tussen de 5-20 mg per dag en voor partiële BTD tussen de 1-10 mg per dag.
<i>Kwaliteit matig</i>	De level of evidence is matig doordat slechts case reports en case series gevonden zijn. In paragraaf 1.d is al aangegeven dat we met lagere evidence genoeg kunnen nemen indien hiervoor argumenten zijn. We constateren dat er sprake is van een groot aantal beperkende omstandigheden waardoor de wenselijkheid en haalbaarheid van een RCT wordt beperkt. Voorwaarde voor vergoeding uit de basisverzekering is dan wel dat de literatuur van lagere evidence consistente positieve resultaten moet laten zien en er sprake is van een 'alles of niets effect' of 'direct effect'.
<i>Plausibel causaal verband en een direct-effect</i>	Uit de literatuur blijkt dat er sprake is van een plausibel causaal verband tussen de pathofysiologie van de aandoening en de werking van biotine. Dit causale verband wordt tevens ondersteund door een vrijwel 'alles of niets effect'. Er is sprake van een 'alles-of-niets effect' als bijvoorbeeld alle patiënten stierven voor het beschikbaar komen van de interventie, maar sommige patiënten nu overleven, of als sommige patiënten stierven voor het beschikbaar komen van de interventie, maar nu allen overleven. Indien patiënten preventief met biotine behandeld worden, zullen zij een normaal leven leiden zonder symptomen. Indien zij niet behandeld worden bestaat de kans dat een patiënt in coma zal raken of zal komen te overlijden. Ook is er sprake van een direct-effect. Uit alle case reports en case series blijkt dat symptomen voor een groot deel direct of binnen enkele weken verdwijnen. Helaas blijkt de schade die reeds is aangericht wat betreft gehoorverlies en verminderd gezichtsvermogen onomkeerbaar. Ook wordt een ontwikkelingsachterstand vaak niet helemaal meer ingehaald.
<i>Consistent</i>	De literatuur laat consistente positieve resultaten zien. Zowel in die gevallen dat biotine preventief wordt ingezet als in de gevallen waarbij biotine als behandeling van de symptomen wordt ingezet laat de literatuur zien dat symptomen wegblijven of verdwijnen indien de patiënten trouw hun biotine slikken. Echter, gebleken is dat indien bepaalde symptomen opgetreden zijn, deze onomkeerbaar zijn.
<i>Hulprik</i>	De Gezondheidsraad kwam ook tot de conclusie dat biotinidase deficiëntie een aandoening is waarbij aanzienlijke, onherstelbare schade is te voorkomen, doordat deze aandoening goed behandelbaar is gebleken. Er is, aldus de

Gezondheidsraad, een doeltreffende therapie beschikbaar die in de praktijk heeft geleid tot significante verbeteringen.

***Partiële BTB
preventief
behandelen?***

Door de screening worden naast kinderen met profound BTB ook kinderen met partiële BTB geïdentificeerd. In het begin wist men niet of deze kinderen behandeling nodig hadden. Over de jaren werd duidelijk door wereldwijde publicaties dat kinderen met partiële BTB ook symptomen ontwikkelden, vaak wanneer deze kinderen een infectie hadden opgelopen of een ernstige buikgriep⁶. Veelal zijn de symptomen bij kinderen met partiële BTB mild, maar ook ernstige symptomen kunnen voorkomen, zoals ook blijkt uit de publicatie van Ye et al. (2009).⁹ Ye et al. (2009) beschreef vier patiënten met BTB, waarvan één patiënt met partiële BTB. Zij stelden vast dat bij de patiënt met partiële BTB de symptomen juist ernstiger waren dan bij de patiënten met profound BTB.

Het is (op dit moment) van tevoren niet te bepalen of er bij iemand afwijkingen zullen gaan optreden. Er lijkt geen relatie te zijn tussen de ernst of moment van optreden van de symptomen en de mate van enzymactiviteit⁶. Doordat bepaalde gevolgen van biotinidase deficiëntie onomkeerbaar zijn, raden Wolf en zijn collega's aan om deze kinderen preventief te behandelen met biotine (dagelijks 1-5 mg). Deze visie wordt door de meeste specialisten ondersteund⁶.

Baumgartner en Suormala (1997)¹⁹ zijn van mening, dat het onduidelijk blijft of bij patiënten met partiële BTB een behandeling met biotine nodig is. Lange termijn resultaten van kinderen met een enzymactiviteit tussen de 14-25% laten zien dat plasma biotine concentraties zo nu en dan verlaagd zijn en 3-HIVA gehalte in de urine lichtelijk verhoogd. Deze patiënten ontvingen 2,5 mg of 5 mg biotine per week. Deze patiënten ontwikkelden geen symptomen.

In de publicatie van Wolf (2011)⁹ is opgenomen dat kinderen met partiële BTB meestal behandeld worden met 1-10 mg orale biotine per dag, omdat er geen toxiciteit is gevonden voor biotine. Ook uit de overige literatuur blijkt dat er geen bijwerkingen zijn gevonden bij gebruik van biotine.

Conclusie

We komen tot de conclusie dat genoeg kan worden genomen met lagere level of evidence. De literatuur laat bovendien consistent positieve resultaten zien en er is sprake van een 'direct-effect' en een 'alles-of-niets effect'.

Omdat het vaak kleine kinderen betreft, die niet in staat zijn vroegtijdig symptomen te herkennen en verwoorden, niet van tevoren is te bepalen of en wanneer iemand met partiële BTB symptomen gaat ontwikkelen en er geen bijwerkingen zijn gevonden voor de behandeling met biotine, zijn we van mening dat zowel patiënten met profound als met partiële BTB in aanmerking zouden moeten komen voor vergoeding van biotine.

5. Inhoudelijke consultatie

Voor de inhoudelijke consultatie van dit rapport, hebben we de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Vereniging tot bevordering onderzoek Erfelijke Stofwisselingsziekten in het Nederlandse taalgebied (ESNLT) benaderd. Beide organisaties konden zich vinden in de conclusie.

6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk

De behandeling van biotinidase deficiëntie (profound en partieel) met biotine voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Ingangsdatum PM

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

Behandeling van biotinidase deficiëntie met biotine

- Searchdatum: 03-02-2012
 - Databases/websites: Medline (Pubmed)
- Zoektermen: "Biotinidase Deficiency/therapy"[Mesh] (Biotinidase Deficiency AND biotin)
 NOT (animal NOT human)
 Limits: Case Reports

Referentie	Geïnccludeerd	Reden van exclusie
1. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". Genet Med 2012; aheadofprint, Jan 5.	X	
2. Thodi G, Molou E, Georgiou V, et al. Mutational analysis for biotinidase deficiency of a Greek patients' cohort ascertained through expanded newborn screening. J Hum Genet 2011; 56(12): 861-5.		Betrof niet de behandeling met biotine (genmutaties)
3. Komur M, Okuyaz C, Ezgu F, et al. A girl with spastic tetraparesis associated with biotinidase deficiency. Eur J Paediatr Neurol 2011; 15(6): 551-3.	X	
4. Raha S and Udani V. Biotinidase deficiency presenting as recurrent myelopathy in a 7-year-old boy and a review of the literature. Pediatr Neurol 2011; 45(4): 261-4.	X	
5. Wolf B. The neurology of biotinidase deficiency. Mol Genet Metab 2011; 104(1-2): 27-34.		Niet-systematische review
6. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. Mol Genet Metab 2010; 100(1): 6-13.		Niet-systematische review
7. Joshi SN, Fathalla M, Koul R, et al. Biotin responsive seizures and encephalopathy due to biotinidase deficiency. Neurol India 2010; 58(2): 323-4.	X	
8. Tanzer F, Sancaktar M, Buyukkayhan D. Neonatal screening for biotinidase deficiency: results of a 1-year pilot study in four cities in central Anatolia. J Pediatr Endocrinol Metab 2009; 22(12): 1113-6.	X	
9. Ye J, Wang T, Han LS, et al. Diagnosis, treatment, follow-up and gene mutation analysis in four Chinese children with biotinidase deficiency. J Inherit Metab Dis 2009; aheadofprint, Aug 29.	X	
10. Biotin and biotinidase deficiency. Expert Rev Endocrinol Metab 2008; 3(6): 715-24.		Niet-systematische review
11. Dahiphale R, Jain S, Agrawal M. Biotinidase deficiency. Indian Pediatr 2008; 45(9): 777-9.	X	
12. Yetgin S, Aytac S, Kalkanoglu S, et al. Biotinidase deficiency and juvenile myelomonocytic leukemia in a Turkish infant of consanguineous parents. Pediatr Hematol Oncol 2007; 24(6): 453-5.		Betrof niet de behandeling met biotine

Behandeling van biotinidase deficiëntie met biotine

- Searchdatum: 03-02-2012
 - Databases/websites: Medline (Pubmed)
- Zoektermen: "Biotinidase Deficiency/therapy"[Mesh] (Biotinidase Deficiency AND biotin)
 NOT (animal NOT human)
 Limits: Case Reports

13. Welling DB. Long-term follow-up of hearing loss in biotinidase deficiency. <i>J Child Neurol</i> 2007; 22(8): 1055.	X	
14. Sivri HSK, Genc GA, Tokatli A, et al. Hearing loss in biotinidase deficiency: genotype-phenotype correlation. <i>J Pediatr</i> 2007; 150(4): 439-42.	X	
15. Redondo-Mateo J and Urbon-Artero A. Facial erythema and onychoschizia. <i>Arch Dermatol</i> 2005; 141(11): 1457-62.		Diagnose quiz
16. Hoffman TL, Simon EM, Ficicioglu C. Biotinidase deficiency: the importance of adequate follow-up for an inconclusive newborn screening result. <i>Eur J Pediatr</i> 2005; 164(5): 298-301.	X	
17. Fujimoto W, Inaoki M, Fukui T, et al. Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula. <i>J Dermatol</i> 2005; 32(4): 256-61.		Geen BTD
18. Hendriksz CJ, Preece MA, Chakrapani A. Successful pregnancy in a treated patient with biotinidase deficiency. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2005; 28(5): 791-2.	X	
19. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2004; 46:481-4	X	
20. Kalkanoglu HS, Dursun A, Tokatli A, et al. A boy with spastic paraparesis and dyspnea. <i>J Child Neurol</i> 2004; 19(5): 397-8.	X	
21. Moslinger D, Muhl A, Suormala T, et al. Molecular characterisation and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies. <i>Eur J Pediatr</i> 2003; 162 Suppl 1, S46-S49.	X	
22. Zaffanello M, Zamboni G, Fontana E, et al. A case of partial biotinidase deficiency associated with autism. <i>Child Neuropsychol</i> 2003; 9(3): 184-8.	X	
23. Larsson A and Therrell BL. Newborn screening: the role of the obstetrician. <i>Clin Obstet Gynecol</i> 2002; 45(3): 697-710.		Betrof niet de behandeling met biotine
24. Wolf B, Jensen K, Huner G, et al. Seventeen novel mutations that cause profound biotinidase deficiency. <i>Mol Genet Metab</i> 2002; 77(1-2): 108-11.		Betrof niet de behandeling met biotine (genmutaties)
25. Joshi S, al-Essa MA, Archibald A, et al. Biotinidase deficiency: a treatable genetic disorder in the Saudi population. <i>East Mediterr Health J</i> 1999; 5(6): 1213-7.	X	
26. Baumgartner ER and Suormala T. Multiple carboxylase deficiency: inherited and acquired disorders of biotin metabolism. <i>Int J Vitam Nutr Res</i> 1997; 67(5): 377-84.	X	

Behandeling van biotinidase deficiëntie met biotine

- **Searchdatum:** 03-02-2012
 - **Databases/websites:** Medline (Pubmed)
- Zoektermen:** "Biotinidase Deficiency/therapy"[Mesh] (Biotinidase Deficiency AND biotin)
NOT (animal NOT human)
Limits: Case Reports

27. Hymes J and Wolf B. Biotinidase and its roles in biotin metabolism. Clin Chim Acta 1996; 255(1): 1-11.		Niet-systematische review
28. Dabbagh O, Brismar J, Gascon GG, et al. The clinical spectrum of biotin-treatable encephalopathies in Saudi Arabia. Brain Dev 1994; 16 Suppl, 72-80.	X	
29. Levy HL. Nutritional therapy for selected inborn errors of metabolism. J Am Coll Nutr 1989; 8 Suppl, 54S-60S.		Niet-systematische review

Literatuur afkomstig uit related articles:

Bakker HD, Westra M, Overweg-plandsoen WCG et al. Normalisation of severe cranial CT scan abnormalities after biotin in a case of biotinidase deficiency. Eur J Pediatr 1994; 153: 861-6.

Wolf B, Spencer R and Gleason. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. The Journal of Pediatrics 2002; 140(2): 242-6.

Bijlage 2: Overzicht van richtlijnen/standpunten

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen.	Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“) . 2011. via http://www.g-ba.de/downloads/62-492-506/RL_Kinder_2010-12-16.pdf . Biotinidasemangel. Defekt im Stoffwechsel des Vitamins Biotin: Hautveranderingen, Stoffwechselkrisen, geistige Behinderung, möglicher tödlicher Verloop. Behandling durch Biotingabe (Häufigkeit ca. 1/80.000 Neugeborene).	Maart 2011
Gezondheidsraad	Advies: Neonatale screening. De commissie was van mening dat bij deze aandoening sprake was van categorie 1. In deze categorie vallen aandoeningen waarbij aanzienlijke, onherstelbare schade is te voorkomen door middel van neonatale screening en vroegtijdige behandeling. De commissie van de Gezondheidsraad heeft dan ook aanbevolen deze deficiëntie bij pasgeborenen te gaan onderzoeken.	Augustus 2005

Bijlage 3: Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
Raha (2011)	Case report	1 (nu 7 jaar) jongen Klachten sinds laatste 2 maanden. Progressieve spierverzwakking, moeilijkheden met slikken en ademen, spastische quadriplegie.	Orale biotine (20 mg/d)	Biotinidase deficiëntie (1.0 nmol of PABA liberated/mi nute/ml)	Na 1 maand weer ambulante, na 3 maanden was de enige zichtbare abnormaliteit een beetje spasticiteit van de bilaterale triceps surae spier. Met 5 jaar had hij vergelijkbare klachten, toen geen diagnose gesteld, maar behandeling met multivitamine (incl. thiamine, biotine, riboflavin). Na maand met interventie gestopt. Nu komen dus symptomen terug.		Hoog	C
Komur (2011)	Case report	1 driejarig meisje met spastische tetraparese en hyperventilatie, ademhalingsmoeilijkheden, haarverlies, overgeven en stridor (krassende ademhaling)	Biotine, 10 mg twee keer per dag	Biotinidase deficiëntie (0.13 U/L)	Graduele klinische verbetering met een maand. Kon weer zelfstandig lopen na 6 maanden therapie.	De onderzoekers geven aan dat Spastische tetraparese zeldzaam is en voornamelijk voor komt bij kinderen met late-onset biotinidase deficiëntie.	Hoog	C
Joshi (2010)	Letter, case report	1, drie mnd oude jongen met historie van terugkomende seizures (5-6 per dag) sinds hij	Biotine 2 keer per dag 10 mg	BTD (<0.5 nmol/ml/mt) (normal)	Binnen twee dagen geen seizures meer. Meer wakker en eten ging beter. Binnen een week van de epileptische medicatie af. Follow-up op leeftijd van		Hoog	C

¹ Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

² Te bepalen aan de hand van vragenlijst/tabellen (volgnr. 2010019636). Kans op vertekening in de resultaten: hoog, laag, onduidelijk.

³ Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
Ye (2009)	Case serie	35 dagen oud is. Lusteloos, slaperig, huilen, zuigen en slechte motor activiteit. 4 pp 1° pp)symptomen vanaf 4 mnd: stuipen, lethargy en dyspnoea. 6-8 mnd. Huidproblemen en huiduitslag, hoorproblemen, achteruitgang mentale ontwikkeling. Antiepileptische therapie had geen succes. Ademhalingsproblemen , buiten bewustzijn, spierhypertonie 2° pp) 2mnd. Stuipen, reageerde niet op antiepileptica. Eetproblemen, huiduitslag, vertraging motorische ontwikkeling. Opname zkh 4 mnd. 3° pp) (Yang et al. 2007) progressieve vermoeidheid, spierzwakte, hypotonie, motorische achteruitgang, huidproblemen en huiduitslag, infectie	Na vaststelling diagnose alle kinderen behandeld met biotine. In acute fase ook l-carnitine en low-proteine dieet. Biotine dosis werd aangepast op basis van klinische symptomen en niveau van metabole markers in bloed en urine. (10-30 mg per dag). Diagnose gesteld met 4 maanden tot 8 jaar. Behandeling loopt op dit moment 1-8 jaar. Biotine op dit moment 5-10 mg per dag.	range 4.4-12) 1) partiële BTD 2) bijna profound BTD 3) en 4) profound BTD	5 en 9 maanden lieten grote verbeteringen zien in visuele opletendheid en motor activiteit met een goede controle van het hoofd. De meeste symptomen verdwenen binnen 1 tot 2 weken na start therapie. 1) 30mnd: Hoorproblemen en ontwikkelingsachterstand (niet los lopen en achterstand praten, beide mogelijk gevolg van hoorproblemen). 2) 18 mnd. normaal 3) 15 jaar: slecht zien is gebleven 4) 18 mnd: milde ontwikkelingsachterstand (zegt alleen papa/mama en loopt nog niet los)	De onderzoekers stellen vast dat de symptomen van de patiënt met partiële BTD erger lijken dan de symptomen van de andere drie.	Hoog	C

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
Tanzer (2009)	Case report/cohort (pilot neonatal screening)	34378 pasgeborenen, 1 BTD. Niet komen opdagen vervolgfafspraak. Wel met 18 mnd in ziekenhuis met klachten als zwakte, ontwikkelingsachterstand, niet lopen. Normaal tot 4 mnd. Hypotonisch, groeiachterstand, spraak en motorisch ontwikkeling loopt achter. Nu 3 jaar.	Biotine	Partiële BTD (17% residuaal biotinidase activiteit)	Symptomen verdwenen na start biotine. Met 2,5 jaar kon ze lopen en praten, alhoewel lichtelijk achter in ontwikkeling.		Hoog	C
Dahiphale (2008)	Case report	3 mnd plotselinge ademnood, inactiviteit, eten weigeren 12 uur en één episode van meerdere epileptische aanvallen, huidproblemen,	Orale biotine 10 mg per dag	BTD (0.2 nmol/min/ml)	Kind verbeterde dramatisch binnen een paar dagen (controle epileptische aanvallen en verdwijnen huidproblemen). Deed het goed met 6 mnd. Na 20 dagen biotine ontslagen uit ziekenhuis		Hoog	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten	Commentaar'	Risk of bias?	Bewijs-klasse ³
Welling (2007)	Case report (follow-up na 10 jaar)	bindvliesontsteking, kaalheid. Slaperig. Intensive care, coma en ademhalingsmoeilijkheden.						
Sivri (2007)	Case report (follow-up na 10 jaar)	1 (nu 10 jaar)	Biotine	Biotinidase deficiëntie	Gehoorverlies gestabiliseerd, maar niet teruggekeerd naar normaal zoals in publicatie uit 2002 was opgenomen.	Dit artikel richt zich alleen op de uitkomstmaat gehoorverlies.	Hoog	C
Sivri (2007)	Case serie	20 17 diagnose door symptomen, 3 door oudere broer/zus met aandoening.		Profound BTD	De drie kinderen die direct na geboorte behandeld werden waren, hadden allen normaal gehoor. Kinderen zijn allen gevolgd voor een periode van 1-5 jaar, waarbij bij geen verandering werd gevonden in gehoorverlies.	Dit artikel richt zich alleen op de uitkomstmaat gehoorverlies. 76% van de gevallen met BTD heeft gehoorverlies (Wolf 2002).	Hoog	C
Hendriksz (2005)	Case report	Vrouw 20 jaar, 7mnd toen vastgesteld BTD. Nu zwanger, heeft hele zwangerschap biotine geslikt.	Biotine	BTD	Normale zwangerschap, bevalling en kind dat zich normaal ontwikkelt (3mnd).		Hoog	C
Hoffman (2005)	Case report	1, jongen 15 mnd. Intensive care met verstopping bovenste luchtwegen, loopneus, krassende ademhaling zonder koorts. Na medicijnen naar huis. Week later opname icu met inactiviteit, terugkerende ademhalingsproblemen, stridor en ademnood, Groei en ontwikkeling	10 mg biotine	Profound BTD (0%)	Snel na start behandeling verdwijnt krassende ademhaling, minimale verbetering in ataxia (spiercoördinatie) in het begin. Na 5 maanden kon hij weer zelf lopen en zelf eten, alhoewel hij wel een wijd gangpatroon heeft, milde verminderde spierspanning, afwezige spraak en ernstige tweezijdige gehoorproblemen.	Deze jongen was uit screening gekomen, nader bloedanalyse gewenst maar brief aan ouders was niet duidelijk geweest (sprak geen Engels) Een broer of zus is overleden aan onduidelijke ziekte met	Hoog	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten	Commentaar'	Risk of bias²	Bewijs-klasse²
		waren tot voor kort normaal, maar sinds kort instabiel lopen.				epileptische aanvallen, huidproblemen en ontwikkelingsachterstand. BTB is verondersteld		
Kalkanoglu (2003)	Case report	1, jongen, 4,5 jaar met symptomen van spastische paraparese (kon niet meer lopen) en benauwdheid. Eerste klachten begonnen 40 dagen eerder (verandering wenkbrauwen)	40 mg biotine	Profound BTB (0%), late onset	Het jongetje herstelde volledig (geleidelijk aan) door gebruik van biotine. Hij kon na 6 weken weer lopen en had hij weer normale wenkbrauwen en geen benauwdheid meer.	BTB moet overwogen worden als indicatie wanneer een kind met (sub)acute spastische paraparese zich meldt. Andere symptomen van BTB kunnen afwezig zijn of pas later zich ontwikkelen. Eerste kind van ouders overleden aan dezelfde verschijnselen. Ouders zijn familie van elkaar.	Hoog	C
Zaffanello (2003)	Case report	1, jongen van 3 jaar, serieuze vertraging in psychomotor ontwikkeling. Enige symptoom van BTB is candida dermatitis	10 mg biotine	Autisme en partiële BTB (0.95 mmol.min/ml) nadat bij zijn broertje de diagnose werd gesteld	Biotine had geen effect op zijn autisme. Zijn broertje is met biotine behandeld vanaf de geboorte en laat normale neurologische en cognitieve ontwikkeling zien.	Dit artikel richt zich op de vraag of biotine ook effect heeft op autisme. Het effect van biotine bij een ander kind met partiële	Hoog	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten	Commentaar'	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
Möslinger (2003)	Case serie. Klinisch onderzoek, biochemische onderzoeken en neuropsychologische testen werden uitgevoerd bij geboorte, 18 mnd, 3,5 jaar, 6, 10 en >14 jaar.	21, 18 geïdentificeerd door screening baby + 3 familiair van gescreende baby (nog geen symptomen)	5-10 mg biotine	ook bij hem gemeten Profound BTD	Symptomen verschenen alleen in de eerste weken na geboorte bij patiënten waarbij geen biotine activiteit werd gemeten (n=2) en bij één van de drie patiënten met een activiteit van <1%. Van de laat gevonden BTD had één een level van 1,2% maar geen symptomen. Alle patiënten waarbij direct met biotine is begonnen in de weken na de geboorte werd een normaal IQ gevonden en bleven asymptomatisch (follow-up 2-12 jaar). 9 patiënten met verlaagd, discontinuus of afwezigheid van biotine behandeling (6-26 jaar). Bij 8 IQ gemeten waren bij 2 personen 2SD, en bij 1 1 SD onder het gemiddelde.	BTD en autistische werd in dit kind niet gevonden. Dit artikel richt zich alleen op de uitkomstmaat IQ. Onbehandelde BTD kan wellicht leiden tot een lager IQ op latere leeftijd. BTD leidt weliswaar niet altijd tot zichtbare symptomen, maar omdat de gevolgen niet duidelijk zijn raden de auteurs aan om toch te blijven behandelen met BTD ook als er nog geen symptomen zijn.		
Weber (2004)	Retrospectieve analyse follow-up range 5 mnd - 18 jaar 3mnd).	37 (6 mnd- 20 jaar), Motorische ontwikkeling, spraak, symptomen (zoals hoor, visueel, huid, haar etc), schoolprestaties	Biotine	Profound BTD	Ale kinderen gedetecteerd door de screening en preventief behandeld met biotine lieten een normale somatische en psychomotorie ontwikkeling zien. De 10 kinderen met een reactiviteit <1% die niet gedetecteerd waren door de screening, waardoor laat gestart met de behandeling, lieten een vertraging zien in de ontwikkeling van lopen en spreken. Alle 11 symptomatische			

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
Wolf (2002)	Retrospectief follow-up	33 Alle gediagnosticeerd na het verkrijgen van symptomen. Gehoорverlies was bij diagnostiek geen van de bekende symptomen	Biotine	Profound BTD	hadden residual enzym activiteit <1%. 2 kinderen hadden zowel gehoor- als visuele problemen en 2 hadden alleen visuele problemen en 2 alleen gehoorproblemen. Alle visuele hadden een residual <1% en zaten niet in de screening of werden behandeld. Niet gescreende kinderen hadden een significant hoger risico op blijvende visuele (p<0.001) en gehoorproblemen (p=0.004). Symptomatische kinderen hadden een significant hoger risico op vertraging in spraak (p=0.022) en motorische ontwikkeling (p=0.002). Van de 25 kinderen gevonden bij de screening hadden ze geen van allen hoor- of visuele problemen en normale ontwikkeling van spraak en motoriek. Geen significant verschil in sociale adaptatie of gedragsproblemen tussen de symptomatische en asymptotische kinderen.	Uit andere onderzoeken bleek dat er sprake was van gehoorverlies in 20-30% van de gevallen (wolf 2001). Dit betrof echter nog veel jonge kinderen op moment van diagnostiek, waardoor		

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten	Commentaar'	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
Joshi (1999)	Retrospectieve analyse	20 Seizures, ontwikkelingsmijlpalen, visuele en gehoorproblemen.	biotine	Profound BTD	4 vd 20 coma, 4 hoor, 4 zien, globale ontwikkelingsachterstand 14, seizures 11, 13 hypotonia, huid 4 en haar 5. In alle patiënten verdwenen de seizures binnen enkele dagen na start met biotine. Ontwikkelingsmijlpalen werden gehaald werden binnen enkele weken behaald in alle kinderen behalve degene die in coma lag. 4 kinderen hielden gehoorproblemen en spraakproblemen. Visuele problemen bleven bestaan bij 4 kinderen.	gehoortest vaak niet was afgenomen. Doordat bijna alle symptomatische kinderen op latere leeftijd problemen hadden op school en met spraak is het van belang om snel te diagnosticeren en behandelen.		
Baumgartner (1997)	Retrospectieve analyse over periode 1978 en 1996	134	biotine	BTB (profound n=81 en partieel n+44 en km-variant n=9)	Symptomatische patiënten herstelden direct bij het krijgen van een dagelijkse dosis van 10 mg biotine. Neurologische symptomen verbeterden dramatisch binnen enkele dagen. Huidafwijkingen hebben iets langer de tijd.	De onderzoekers bevelen aan om patiënten te behandelen indien sprake is van een residual activity tussen 0-10% of normal of wanneer sprake is van een Km-		

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten	Commentaar'	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
Dabbagh (1994)	Retrospectief	10	Biotine	Gehele of gedeeltelijke BTD, holocarboxylase deficiency en biotine	Bij alle 10 de kinderen sloeg de behandeling met biotine (bij 1 alleen in combinatie met thiamine) in meer of mindere mate direct aan. Drie ouders stopten met biotine en binnen een maand kwamen de symptomen weer terug. Een aantal kinderen	mutatie biotin. Naar hun mening blijft het onduidelijk of patiënten met hogere residual activity (partial BTD) biotine nodig hebben. Lange termijn resultaten van kinderen met 14-25% van normale activiteit laten zo nu en dan verlaagde plasma biotine concentraties en licht verhoogde 3-HIVA uitscheiding in de urine zien. Deze patiënten kregen 2,5 tot 5 mg biotine per week ondanks dat symptomen niet werden waargenomen.		

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten	Commentaar'	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
Bakker (1994)	Case report	1 Alopecia, huiduitslag, sloomheid en tremors, spierzwakte, stuiptrekkingsen. CT-scan van de hersenen lieten ernstige hypodensiteit van de witte stof van het centraal zenuwstelsel zien	Biotine (10 mg per dag)	responsive Leigh disease Profound BTD (0%)	hadden al één of meerdere broertjes of zusjes verloren met dezelfde verschijnselen. Dramatische verbetering. Stuiptrekkingsen verdwenen en de neurologische afwijkingen verdwenen binnen een week. Huiduitslag verdween geleidelijk, na drie weken helemaal weg. Na 6 weken liet een CT-scan van de hersenen bijna normaal plaatje zien (slight signs van atrofie). Na 14 maanden CT-scan normaal met uitzondering van lichtelijk vergrootte frontale horns.	Er is geen duidelijke relatie tussen de ernst van de afwijkingen in de CT-scan en de klinische symptomen in patiënten met biotinidase deficiëntie.		

-
- ¹ Wolf B, Grier RE, Allen RJ et al. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clinica Chimica Acta* 1983; 131:273-81.
- ² Joshi SN, Fathalla M, Koul R, et al. Biotin responsive seizures and encephalopathy due to biotinidase deficiency. *Neurol India* 2010; 58(2): 323-4.
- ³ <http://www.erfelijkheid.nl/node/81>, benaderd januari 2012.
- ⁴ Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genet Med* 2012; aheadofprint, Jan 5.
- ⁵ Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/11.
- ⁶ Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010; 100(1): 6-13.
- ⁷ <http://www.fk.cvz.nl/Inleidendeteksten/l/inl%20vitaminen.asp> benaderd januari 2012.
- ⁸ Bakker HD. Klinische les Denk bij zieke kinderen bij wie uiteindelijk geen bevredigende diagnose wordt gesteld, aan een erfelijke stofwisselingsziekte. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1993;137:937-40.
- ⁹ Wolf B. Biotinidase Deficiency. 2000 Mar 24 [Updated 2011 Mar 15]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>
- ¹⁰ Bonafe L, Troxler H, Kuster T et al. Evaluation of urinary acylglycines by electrospray tandem mass spectrometry in mitochondrial energy metabolism defect and organic acidurias. *Mol Genet Metab* 2000; 69:302-11.
- ¹¹ Ye J, Wang T, Han LS, et al. Diagnosis, treatment, follow-up and gene mutation analysis in four Chinese children with biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2009; aheadofprint, Aug 29.
- ¹² Hoffman TL, Simon EM, Ficicioglu C. Biotinidase deficiency: the importance of adequate follow-up for an inconclusive newborn screening result. *Eur J Pediatr* 2005; 164(5): 298-301.
- ¹³ Kalkanoglu HS, Dursun A, Tokatli A, et al. A boy with spastic paraparesis and dyspnea. *J Child Neurol* 2004; 19(5): 397-8.
- ¹⁴ Dabbagh O, Brismar J, Gascon GG, et al. The clinical spectrum of biotin-treatable encephalopathies in Saudi Arabia. *Brain Dev* 1994; 16 Suppl, 72-80.
- ¹⁵ Sivri HSK, Genc GA, Tokatli A, et al. Hearing loss in biotinidase deficiency: genotype-phenotype correlation. *J Pediatr* 2007; 150(4): 439-42.
- ¹⁶ Zaffanello M, Zamboni G, Fontana E, et al. A case of partial biotinidase deficiency associated with autism. *Child Neuropsychol* 2003; 9(3): 184-8.
- ¹⁷ Moslinger D, Muhl A, Suormala T, et al. Molecular characterisation and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies. *Eur J Pediatr* 2003; 162 Suppl 1, S46-S49.
- ¹⁸ Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46:481-4.
- ¹⁹ Baumgartner ER and Suormala T. Multiple carboxylase deficiency: inherited and acquired disorders of biotin metabolism. *Int J Vitam Nutr Res* 1997; 67(5): 377-84.
- ²⁰ Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/11.
- ²¹ Bakker HD, Westra M, Overweg-Plandsoen WCG et al. Normalisation of severe cranial CT scan abnormalities after biotin in a case of biotinidase deficiency. *Eur J Pediatr* 1994; 153:861-866.

²² Wolf B. Disorders of biotin. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. The metabolic & molecular bases of inherited disease, pp 3935-62 (international edition). McGraw-Hill, New York 2001.

Bijlage 4

Achtergrondrapportage
arginine

Rapport

**Achtergrondrapportage beoordeling stand
van de wetenschap en praktijk
orale arginine suppletie bij aangeboren
ureum cyclus deficiënties**

Datum:

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	2012115767
<i>Afdeling</i>	ZORG-ZA
<i>Auteurs</i>	Dr. Caroline van der Meijden
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 87 45

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	2
Samenvatting	3
1. Inleiding	5
1.a. Aanleiding	5
1.b. Verzoek minister.....	6
1.c. Achtergrond enzymdeficiënties ureumcyclus.....	6
1.d. Vraagstelling literatuuronderzoek.....	9
2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies	10
3. Resultaten	11
3.a. Resultaten literatuursearch	11
3.b. Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies.....	11
3.c. Effectiviteit.....	12
3.d. Standpunten en richtlijnen.....	14
4. Bespreking	22
5. Inhoudelijke consultatie.....	24
6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk.....	24
Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch.....	25
Bijlage 2: Overzicht van standpunten/rapporten.....	30
Bijlage 3: Overzicht van richtlijnen	31
Bijlage 4: Testen voor de diagnose van ureumcyclus deficiënties ⁵	32

Samenvatting

Indicatie	Aangeboren enzymdeficiënties in de ureumcyclus zijn zeldzame aandoeningen die vaak leiden tot hyperammoniëmie (verhoogde ammoniakconcentraties) welke zeer ernstige gevolgen kunnen hebben. Er is een grote heterogeniteit tussen de patiënten, zowel in de betrokken enzymen (dit rapport richt zich op 4 van de 7 enzymen) als in de mate van deficiëntie. Bij <u>complete deficiëntie</u> zijn symptomen onder meer braken, lethargie, convulsies en coma, gepaard met een ernstig cognitief disfunctioneren, een groeiachterstand, en een hoge mortaliteit. Bij een <u>partiële (mildere) enzymdeficiëntie</u> manifesteren de symptomen zich na de neonatale periode, soms zelfs pas op volwassen leeftijd. De hyperammoniëmie is doorgaans minder ernstig en de symptomen zijn veelal milder dan bij complete enzymdeficiëntie.
Behandeling	De behandeling van ureumcyclusstoornissen door enzymdeficiëntie bestaat uit 3 strategieën. Allereerst uit een eiwitarm dieet om het overschot aan ammoniak te beperken. Daarnaast kan de residuale ureumcyclus geactiveerd worden door suppletie van het ontbrekende substraat (citrulline of arginine). Tot slot kunnen de alternatieven voor de ureumcyclus, natriumbenzoaat of natriumfenylbutyraat, worden toegepast.
Literatuuronderzoek	We hebben een literatuursearch verricht naar de vraag of de inzet van orale arginine bij ureumcyclusdeficiënties voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.
Resultaten	Uit retrospectief vergelijkend onderzoek blijkt dat de inzet van combinatietherapie (bestaande uit eiwitrestrictie + arginine of citrulline + natriumbenzoaat) bij patiënten met complete enzymdeficiëntie het overlijden tot bijna de helft reduceert t.o.v. de standaardbehandeling (eiwitrestrictie eventueel met acute interventies als bloedtransfusie of dialyse). Echter het merendeel (=2/3) van de overlevenden is zwakzinnig. Bij de patiënten waarbij de diagnose na de eerste 28 dagen plaatsvond (partiële enzymdeficiëntie) was er geen significant verschil in overleving of zwakzinnigheid. Verder suggereert onderzoek uit Japan dat de combinatie van orale arginine en natriumbenzoaat de frequentie van de hyperammoniëmie aanvallen sterk kan reduceren. In verschillende studies is een negatieve associatie gevonden tussen de duur van de coma of hoge ammoniakwaarden met resp. hersenbeschadiging of overlijden en zwakzinnigheid. Dit zijn redenen om behandeling vroegtijdig in te zetten om zo de ammoniakwaarden te beheersen. Echter, bij asymptomatische

patiënten met een partiële ureumcyclusdeficiëntie lijkt de inzet van arginine geen toegevoegde waarde te hebben.

***Conclusie: conform
stand van
wetenschap &
praktijk***

Inzet van orale arginine bij complete ureumcyclusdeficiënties of symptomatische partiële ureumcyclusdeficiënties voldoet aan het criterium 'stand van wetenschap en praktijk'.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

AMC

De afdeling Metabole Ziekten Emma Kinderziekenhuis/AMC heeft de minister een brief gezonden (bijlage 1 van het overkoepelende rapport (Voedingssupplementen') omdat zich in de praktijk problemen voordoen omdat bepaalde middelen bij stofwisselingsziekten niet vergoed worden. Hieronder is een samenvatting uit deze brief opgenomen.

Het gaat om zeldzame, vaak ernstige, chronische ziekten. In Nederland worden deze patiënten vrijwel uitsluitend behandeld via de afdeling metabole ziekten van Universitair Medisch Centra's (UMC's). Het gaat om meer dan 200 verschillende 'weesziekten' en geschat wordt dat er in Nederland zo'n 6000 patiënten in leven zijn met één van deze ziekten.

Het probleem hierbij is dat er bepaalde 'medicijnen' beschikbaar zijn die bewezen effectief zijn, maar die niet op de lijst van het GVS staan, aldus het AMC. De reden hiervoor is, volgens het AMC, dat deze middelen worden gezien als voedingssupplementen waardoor de verzekering niet gehouden is aan vergoeding. Dit levert voor de patiënten en familieleden, maar ook voor de betrokken artsen, een vaak moeizame strijd op, waarna meestal na de nodige correspondentie uiteindelijk een machtiging op coulancebasis voor 1 jaar verkregen wordt. Het AMC voegt hieraan toe dat het hier middelen betreft die door de (internationale) beroepsgroep erkend worden als 'medicijn' voor de betreffende ziekten. Volgens het AMC zal het niet lukken om deze middelen via de normale weg op de lijst van het GVS te krijgen, omdat RCT's niet mogelijk zijn; het gaat namelijk vaak om zeer zeldzame ziekten. Omdat de meeste middelen vrij verkrijgbaar zijn is het voor farmaceutische bedrijven niet aantrekkelijk om de middelen als formele medicijnen op de markt te brengen.

Voorbeelden

Voorbeelden die het AMC noemt zijn:

- *Thiamine (vitamine B1) bij patiënten met een thiamine responsieve deficiëntie van het enzym pyruvaat dehydrogenase.*
- *Biotine (vitamine H of B8) dit middel voorkomt zeer ernstige mentale retardatie bij patiënten met biotinidase deficiëntie. Op deze ziekte worden sinds 1 januari 2007 alle in Nederland geboren kinderen onderzocht middels de hielprik screening.*
- *Arginine (een aminozuur) bij de behandeling van patiënten met aangeboren enzymdeficiënties in de ureumcyclus. Onbehandeld leidt deze ziekte tot levensbedreigende crisis.*

1.b. Verzoek minister

Uitvoeringstoets

Vanwege dit vergoedingsprobleem heeft de minister van VWS met haar brief van 12 december 2011 (bijlage 1) het CVZ verzocht om een uitvoeringstoets 'aanspraak voedingssupplementen'. De minister verzoekt het CVZ te onderzoeken of voedingssupplementen (zoals genoemd in de brief van het Academisch Medisch Centrum (AMC)), uitgaande van de pakketprincipes (noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) in het basispakket opgenomen dienen te worden. Aanvullend vraagt de minister om andere vitamines of mineralen waarbij naar het inzicht van het CVZ de problematiek soortgelijk is, eveneens mee te nemen in de analyse.

Deze rapportage richt zich op de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk van arginine bij deficiënties in de ureumcyclus.

1.c. Achtergrond enzymdeficiënties ureumcyclus

Arginine toediening bij deficiëntie ureumcyclus

Arginine is doorgaans een niet-essentiële aminozuur, welke in het lichaam vrijkomt door eiwitafbraak. Daarnaast is arginine een tussenproduct van de ureumcyclus; de cyclus synthetiseert arginine, maar breekt arginine ook weer af om ammoniak te verwerken. In 1977 ontdekte Dr. Batshaw dat door het toedienen van arginine bij ureumcyclusstoornissen, het lichaam meer ammoniak verwijderde en dat hierdoor de serum ammoniakwaarden afnamen. Als gevolg van deze ontdekking werd arginine sindsdien ingezet bij ureumcyclusdeficiënties met als doel de overmaat aan ammoniak te verwijderen. Deze rapportage richt zich daarom op deficiënties in de ureumcyclus en niet specifiek op arginine deficiënties.

Afbraak van eiwitten leidt tot vorming van ammoniak

De functie van de ureumcyclus is het afbreken van ammoniak (stikstof). Het menselijk lichaam breekt eiwitten af tot aminozuren en hierbij komt ammoniak vrij. Hoge concentraties van ammoniak zijn toxisch. Om hoge ammoniakconcentraties te reduceren gebruikt het lichaam 2 enzymatische processen. In het eerste proces zet een aantal enzymen in de ureumcyclus ammoniakionen om in ureum. Arginine is een tussenproduct van deze cyclus. Daarnaast bestaat een 2^e proces dat lichte verhogingen van de ammoniakionen-concentratie kan corrigeren. In dit 2^e proces gebruikt het enzym glutaminesynthetase ammoniakionen om glutamine te vormen. Als de ureumcyclus niet adequaat functioneert dan raakt op een gegeven moment de glutaminevorming verzadigd. Op dat moment kan een

Hyperammoniëmie door deficiënties in de ureumcyclus

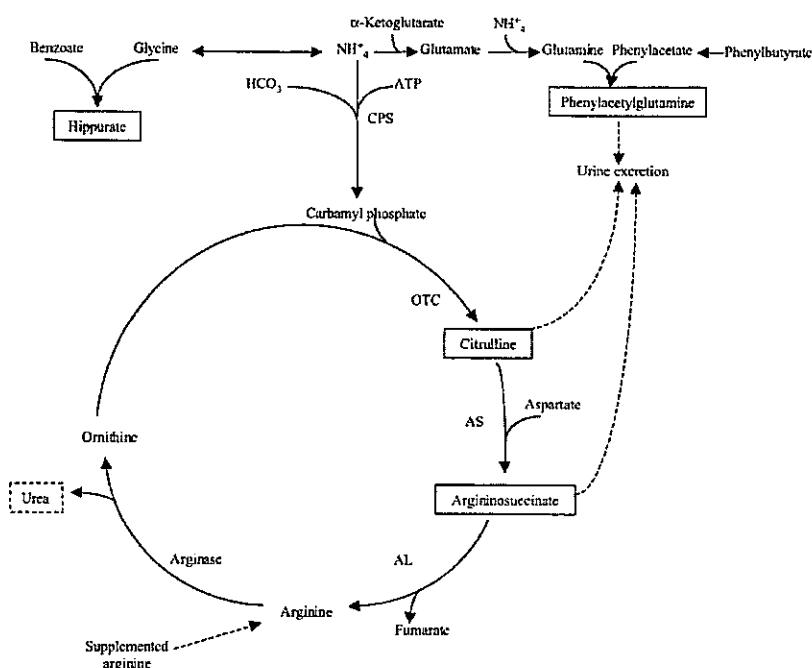
levensgevaarlijke toestand genaamd hyperammoniëmie ontstaan. Hyperammoniëmie is gekenmerkt door te hoge ammoniakconcentraties, en kan leiden tot coma, neurotoxiciteit en overlijden.

Enzymen in de ureumcyclus

Het inadequaat functioneren van de ureumcyclus treedt op bij gepaalde genetische mutaties van enzymen uit deze cyclus. De enzymen waarbij dit optreedt zijn carbamoyl fosfaat synthetase (CPS), ornithine transcarbamoylase (OTC), argininosuccinate lyase (ASL), argininosuccinate synthetase (ASS) en arginase (zie figuur 1). Verder zijn mutaties bekend in de enzymen N-acetylglutamate synthase (NAGS), Ornithine transporter mitochondrial 1 (ORNT1) en Citrin. Maar deze zijn zeer zeldzaam of er is nog heel weinig over bekend. Deze laatste 3 enzymdeficiënties worden daarom in dit rapport buiten beschouwing gelaten. De eerste 2 enzymen (CPS en OTC) zijn betrokken bij de productie van de intermediaire component citrulline. De volgende 2 enzymen (ASS en ASL) gebruiken dit citrulline om arginine te produceren. En ten slotte breekt het enzym arginase arginine af en produceert het ureum.

Overzicht ureumcyclus

Figuur 1: Overzicht van enzymen in de ureumcyclus¹



Symptomen

Deficiënties van enzymen in de ureumcyclus kunnen compleet zijn of partieel. Bij een complete enzymdeficiëntie in de

¹ In dit rapport worden hiergenoemde afkortingen gehanteerd. Verschillende auteurs hanteren verschillende afkortingen voor deze enzymen, zo wordt voor OTC ook wel OCT gebruikt en voor ASL ook wel AL. In dit rapport worden hiergenoemde afkortingen gehanteerd.

ureumcyclus treden de eerste symptomen binnen een paar dagen na de geboorte op. Symptomen zijn onder meer braken, lethargie, convulsies en coma. De mortaliteit door hyperammoniëmie is hoog (de 5-jaars-overleving is 50% voor OTC en CPS patiënten en 90% voor ASS en ALS patiënten). Bij het merendeel van de overlevende kinderen wordt ernstig cognitief disfunctioneren aangetoond. De kinderen die overleven hebben merendeels een IQ score lager dan 85. Daarnaast heeft het merendeel een groeiachterstand.³⁹

Bij een partiële (mildere) enzymdeficiëntie manifesteren de symptomen zich na de neonatale periode (=eerste 28 dagen), soms zelfs pas op volwassen leeftijd. Ammoniak ophoping kan dan veroorzaakt worden door ziekte of stress. De hyperammoniëmie is doorgaans minder ernstig en de symptomen zijn veelal milder dan bij complete enzymdeficiëntie. In de meeste gevallen treedt een vermindering van eetlust, braken, prikkelbaarheid, lethargie, maar ook neurologische symptomen kunnen voorkomen. De mate van mentale retardatie en mortaliteit ligt lager dan bij neonaten.^{39,40}

Incidentie en prevalentie

Ureumcyclusstoornissen zijn zeldzaam. De incidentie wordt geschat op zo'n 1:30.000, waarvan OTC mutaties het meeste voorkomen. Van alle patiënten met ureumcyclusstoornissen heeft 60% een late manifestatie. In Nederland waren in 2006 40 patiënten geregistreerd met ureumcyclusstoornissen. Op basis van geboortecijfers (ca. 180.000/jaar) en levensverwachting zal de prevalentie waarschijnlijk hoger liggen.

Diagnose & indicatiestelling

De diagnosestelling is door de jaren heen aangepast. Zo werd de diagnose in de jaren 80 bepaald door het optreden hyperammoniëmie en coma door hyperammoniëmie. In de VS is op een gegeven moment overgegaan tot screening van neonaten op basis van enzymactiviteit of afwijkende urine waarden, dus zonder dat symptomen optraden. In Nederland ontbreken behandelrichtlijnen. De richtlijnen in de VS bevatten stroomschema's om de diagnose te stellen.⁴¹ (zie ook bijlage 4).

Doel behandeling

Bij een ureumcyclusdefect is het doel van de behandeling om de verhoogde ammoniakionen-concentraties zo snel mogelijk te verlagen en hierdoor perioden van hyperammoniëmie te beëindigen en te voorkomen. Daarnaast is het van belang om glutamineconcentraties binnen normaalbereik te houden. Door hyperammoniëmie kunnen ernstige klinische aandoeningen als coma, cognitieve en neurologische complicaties, en mortaliteit optreden. Het klinische doel is om deze ernstige uitkomsten te voorkomen.

Eiwitarm dieet	De behandeling bestaat uit 3 strategieën. Allereerst uit een eiwitarm dieet om het overschot aan ammoniak te beperken. Daarnaast kan de residuale ureumcyclus geactiveerd worden door suppletie van het ontbrekende substraat. Zo kan bij CPS of OTC 170 mg/kg/dag citrulline gegeven worden. Citrulline heeft namelijk een grotere capaciteit tot stikstofbinding dan arginine. Bij ASL of ASS kan citrulline niet worden ingezet, maar kan 400 tot 700 mg/kg/dag arginine gegeven worden. Tot slot is het mogelijk om gebruik te maken van alternatieven voor de ureumcyclus om stikstofuitscheiding te bereiken. Dit kan door natriumbenzoaat of natriumfenylbutyraat toe te passen.
Citrulline of arginine	
Natriumbenzoaat of natriumfenylbutyraat	

1.d. Vraagstelling literatuuronderzoek

Vraagstelling	Is de behandeling van arginine voor patiënten met aangeboren ureumcyclusdefecten volgens de stand van wetenschap en praktijk?
Patiëntenpopulatie	Patiënten met deficiënties in argininosuccinate lyase (ASL), argininosuccinate synthetase (ASS), carbamoyl fosfaat synthetase (CPS), of ornithine transcarbamoylase (OTC).
Relevante uitkomstmaten	Plasma ammoniak waarden (de grenzen hiervoor zijn leeftijdsafhankelijk), plasma glutamine waarden en plasma arginine waarden kunnen een indruk geven van de werkzaamheid van arginine toediening. Daarnaast bespreekt dit rapport het effect van behandeling op harde klinische uitkomsten als aanvallen van hyperammonemia en coma door hyperammoniëmie, psychische afwijkingen, groeiachterstand, laag IQ en mortaliteit.
Relevante follow-up duur	Welke follow-up duur relevant is, is afhankelijk van de onderzochte uitkomst. Plasmawaarden kunnen binnen 1 dag significante veranderingen tonen. Een verandering is relevant als een verandering in plasmawaarden meerdere weken tot maanden aanhoudt. Voor de harde klinische uitkomsten varieert de follow-up duur van 1 jaar tot meerdere jaren.
Vereiste methodologische studiekenmerken	Als één studie van A1-niveau of ten minste twee studies op A2-niveau (RCT) met dezelfde positieve uitkomsten beschikbaar zijn, zal de beslissing over de 'stand van de wetenschap en praktijk' meestal positief zijn. Dit is echter niet altijd voorhanden. Bij de toepassing van arginine bij ureumcyclusstoornissen is het uitvoeren van een RCT of andere vergelijkende studie naar verwachting niet haalbaar. Er zijn omstandigheden waarbij we bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk genoeg nemen met een

lagere level of evidence.

In dit geval kan genoeg worden genomen met case reports of case series omdat er sprake is van een groot aantal omstandigheden waardoor de wenselijkheid en haalbaarheid van een RCT worden beperkt:

- het is niet te verwachten dat patiënten en/of behandelaars willen meewerken aan randomiseren;
- het betreft een ziektebeeld met een zeer slecht natuurlijk beloop, waarbij er bij niet behandelen onherstelbare schade kan optreden;
- er sprake is van een plausibel causaal verband tussen de pathofysiologie van de aandoening en de werking van de interventie en er sprake is van een vrijwel 'alles of niets effect' of 'direct effect';
- er is sprake van een zeer klein indicatiegebied;
- het betreft een algemeen geaccepteerde interventie voor zowel patiënten als behandelaars bij deze indicatie;

Om tot een positieve beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk te komen, zal de literatuur van lagere level of evidence consistente positieve resultaten moeten laten zien. Daarnaast zal uit de literatuur moeten blijken of inderdaad sprake is van een vrijwel 'alles of niets effect' of 'direct effect'.

2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

Zoektermen

We hebben in februari 2012 een literatuur search verricht met de zoektermen "Urea Cycle Disorders, Inborn/ therapy"[Mesh] AND "Arginine/therapeutic use"[Mesh] urea AND cycle AND arginine. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Databases & websites

De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode van 1969 tot 2012.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent de inzet van arginine bij ureumcyclusstoornissen: AETNA, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, FDA, IQWiG, G-BA, Gezondheidsraad, Regence Group, KCE, NICE en de HTA-database (CRD).

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor arginine toediening bij ureumcyclus-stoornissen: National Guideline Clearinghouse

(NGC), TRIP-database, CBO, IQWiG, NICE en NIH.

Er zijn 2 richtlijnen gevonden voor ureumcyclus defecten en deze zijn te vinden in bijlage 3.

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Behandeling met arginine (oraal)
- Inclusie van UCD's maar niet van arginase deficiëntie
- Exclusie van reviews die niet systematisch waren en van expert opinies.

3. Resultaten

3.a. Resultaten literatuursearch

Er zijn in de search 15 klinische studies en case reports gevonden en 18 overzichtsartikelen. Na selectie door twee beoordelaars op basis van de abstracts, bleven er 14 over die volledig zijn bekeken. Uiteindelijk zijn er 12 studies geïnccludeerd. Daarnaast zijn er nog tien publicaties gevonden door referenties in artikelen. Hiervan zijn negen gerelateerde publicaties geïnccludeerd.

In bijlage 1 is weergegeven en beargumenteerd welke studies zijn geëxcludeerd. Een overzicht van de geselecteerde studies en de belangrijkste bevindingen hieruit is weergegeven in tabel 1. Daarnaast is in bijlage 2 meer informatie over één CFH rapport te vinden en meer informatie over de twee richtlijnen uit de VS in bijlage 3.

3.b. Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies

De level of evidence van de gevonden studies is laag, omdat merendeels sprake is van open-label of retrospectief onderzoek en case reports. De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2.

Zoals in paragraaf 1.c is gesteld kan mogelijk genoeg worden genomen met een lagere level of evidence. Het betreft namelijk een ziektebeeld met een zeer slecht natuurlijk beloop, waarbij er bij niet behandelen onherstelbare schade

kan optreden; er is sprake van een zeer klein indicatiegebied; en het betreft een algemeen geaccepteerde interventie voor zowel patiënten als behandelaars bij deze indicatie;

Verder dient er sprake te zijn van een plausibel causaal verband tussen de pathofysiologie van de aandoening en de werking van de interventie en er sprake te zijn van een vrijwel 'alles of niets effect' of 'direct effect'. Er is een plausibel causaal verband tussen de pathofysiologie van de aandoening en de werking van de interventie. Immers, de ophoping van ammoniak wordt veroorzaakt door een tekort van de interne productie van arginine. Door de arginineconcentraties in het lichaam te verhogen, stimuleert dit de ureumcyclus en wordt ammoniak afgebroken.

Analyse van de effecten beschreven in de literatuur moet uitwijzen of er sprake is van een vrijwel 'alles of niets effect' of een 'direct effect'.

3.c. Effectiviteit

De onderzoekspopulatie is heterogeen, want er zijn zeven verschillende enzymen die allen kunnen leiden tot ureumcyclusdeficiëntie en daarnaast kan de mate van de deficiëntie compleet of partieel zijn. De diagnosestelling wijkt in sommige onderzoeken af van de huidige richtlijnen. Zo is niet altijd uitgegaan van symptomen of van verhoogde ammoniakconcentraties. De resultaten uit de belangrijkste studies worden hier puntsgewijs besproken.

Case studies en niet-vergelijkend onderzoek^{21,29,31-34,38}

Eind jaren 70, begin jaren 80 is begonnen met de inzet van arginine (eerst intraveneus en later oraal) bij patiënten met hyperammoniëmie en "hypoarginemia" (argininewaarden waren vooraf gemiddeld 18 μM bij normaalbereik van 38-153 μM). Naast behandeling met arginine zijn ook andere behandelingen ingezet. De intraveneuze toepassing van arginine bij patiënten in coma door hyperammoniëmie, resulteerde in de volgende uitkomsten. Bij 19 van de 20 patiënten keerden de plasmawaarden voor arginine terug naar normaalwaarden. De plasmawaarden voor ammoniak waren binnen 24 uur gedaald. Daling in ammoniakwaarden resulteerde meestal zo'n 6-12 uur later in klinische verbetering. De auteurs benoemen in de discussie dat in deze studie het overlevingspercentage van 44 hyperammoniëmie aanvallen was gestegen naar 56% t.o.v. 14% in een eerdere studie.³⁴

De intraveneuze toepassing van arginine wordt ingezet in acute situaties, en de orale toepassing van arginine wordt

ingezet als onderhoudsbehandeling. De resultaten van de onderhoudsbehandeling van arginine staan beschreven in open label studies, waarin de effectiviteit van de therapie niet is gemeten.^{21,29,31-33} Wel is een negatieve associatie gevonden tussen de duur van de coma en hersenbeschadiging. Daarom pleiten artsen voor vroege inzet van therapie (gedurende de vroegste stadia van hyperammoniëmie) om zo beschadiging te voorkomen.³⁸

***“Before and after”
studie¹⁴***

In Japan is de toediening van arginine (in combinatie met een eiwitarm dieet en natriumbenzoaat toediening) gemeten bij kinderen (leeftijd 3-5 jaar) met partiële enzymdeficiëntie. Over een periode van 12-18 maanden reduceert deze behandeling de frequentie van het optreden van hyperammoniëmie aanvallen tot een derde van de uitgangswaarden.

N=1 studie¹²

De studie suggereert een effect van arginine op plasma arginine en glutamine waarden. Harde klinische uitkomsten waren niet meegenomen. De waarden voor arginine waren gedurende de placebobehandeling binnen de normaalwaarden, maar tijdens de arginine toedieningen erboven.

***Retrospectief
vergelijkend
onderzoek²⁰***

Dit onderzoek betreft de behandeling van patiënten in coma door hyperammoniëmie. Middels vragenlijsten zijn resultaten verkregen op klinische uitkomsten overleving en zwakzinnigheid. De behandeling betrof òf eiwitrestrictie met wat acute interventies als bloedtransfusie en peritoneaaldialyse (oude therapie) òf eiwitrestrictie in combinatie met arginine/citrulline, essentiële aminozuren, en natriumbenzoaat (nieuwe therapie). Bij de neonatale patiënten gingen 13/28 patiënten dood bij de therapie die arginine of citrulline bevatte in combinatie met natriumbenzoaat t.o.v. 22/26 patiënten bij de behandeling zonder arginine of natriumbenzoaat. Van de overlevenden waren er meer zwakzinnig bij behandeling met de nieuwe therapie t.o.v. de oude therapie (10/15 t.o.v. 0, $p=0,03$). Dus bij deze patiënten met complete enzymdeficiëntie reduceert de combinatietherapie (eiwitrestrictie + arginine of citrulline + natriumbenzoaat) het overlijden tot bijna de helft t.o.v. de standaardbehandeling (eiwitrestrictie met acute interventies) echter het merendeel (=2/3) van de overlevenden is zwakzinnig.

Bij de patiënten met partiële deficiëntie (diagnose vond plaats na de eerste 28 dagen) was er geen verschil in overleving tussen patiënten behandeld door de oude versus de nieuwe methode. Het verschil in het optreden van zwakzinnigheid (6/13 bij de nieuwe behandeling t.o.v. 9/13 bij de oude) was niet significant bij deze patiënten. Verder geven de auteurs

aan dat geen van de patiënten met een beginmeting voor ammoniak van $>300 \mu\text{mol/l}$ of maximale meting van $>480 \mu\text{mol/l}$ in leven bleef zonder het optreden van zwakzinnigheid.

Onderzoek bij patiënten geïdentificeerd door screening^{7,9}

In meer recentere studies (2009 en 2010) zijn patiënten geïdentificeerd middels neonatale screeningsprogramma's. In de publicatie van auteur Ficicioglu wordt opgemerkt dat bij patiënten geïdentificeerd door neonatale screening met ALS deficiëntie, met een asymptomatische ziekte en normale arginine en ammoniakwaarden, de inzet van arginine waarschijnlijk niet nodig is. Dit omdat er geen verschil leek te zijn tussen de patiënten die wel arginine kregen t.o.v. die dit niet kregen. In de publicatie van Mercimek-Mahmutoglu worden ook patiënten met ALS deficiëntie besproken die geïdentificeerd waren door neonatale screening. Ook hier suggereert de auteur dat L-arginine bij deze patiënten geen grote invloed op de uitkomst heeft.

Bijwerkingen

In studies waarin arginine gemeten werd, verhoogde deze zich vaak tot boven de normaalwaarden. In een overzichtsartikel uit 2001 staat dat bij een dosering van 3 tot 4 mmol arginine per kg per dag aan ASS en ASL patiënten, de serum-arginine niveaus stijgen tot 1,5-2voud boven de normaalwaarden. Serumwaarden voor citrulline en ASA zijn al verhoogd bij patiënten met deze aandoeningen, maar na toediening van arginine stijgen deze verder tot gem. resp. 3936 en 907 μmol . Gezien de verhoging in ASA waarden heeft arginine theoretisch gezien mogelijk een aandeel in leveraandoeningen met fibrose, echter deze aandoeningen komen ook al van nature voor bij kinderen met ASS.²⁶ Om een indruk te krijgen van de schade aan het lichaam door te hoge concentraties arginine vergelijkt een andere publicatie de verhoogde arginine concentraties met de aandoening hyperargininaemie (veroorzaakt door arginase deficiëntie). Bij deze UCD treden ernstige aandoeningen op die niet bij de andere UCD's optreden waaronder epilepsie.¹⁹ Verder kunnen, aangezien arginine een precursor is voor de productie van stikstofmonoxide (NO), vasodilatatie en hypotensie optreden door de verhoogde arginine concentraties. De Amerikaanse NORD richtlijn raadt aan om bij het optreden van vasodilatatie of hypertensie te overwegen om de arginine dosering naar beneden toe bij te stellen.⁵

3.d. Standpunten en richtlijnen

De CFH in 2011 een rapport uitgebracht over de toepassing van natriumfenylbutyraat bij deze indicatie (bijlage 2). Deze beschrijft als ondersteunende zorg het geven van een eiwitarm dieet en aminozuursupplementen (arginine en citrulline).

Volgens de eindconclusie bleek uit de resultaten dat toevoeging van natriumfenylbutyraat aan ondersteunende zorg het aantal hyperammoniëmische episodes verder doet dalen. In de beoordeling wordt verwezen naar een artikel in het tijdschrift medisch contact over neonatale screening.¹² Verder zijn er internationale richtlijnen uit de VS betreffende de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen. Deze geven advies over het stellen van de diagnose en de passende behandeling en de Amerikaanse NORD richtlijn heeft een stroomschema opgenomen voor het stellen van de diagnose (zie bijlagen 3 en 4).⁵ De diagnose start met een vaststelling van de serum ammoniak waarden. Deze zal bij neonaten hoger liggen dan bij volwassenen. Een sterke indicatie voor een ureumcyclus defect is een verhoogde plasma concentratie van ammoniak in combinatie met een normale "anion gap" en een normale bloedglucose concentratie. Verder kunnen verhogingen of verlagingen van arginine, citrulline, en argininosuccinaat aanwijzingen geven over waar in de cyclus het defect optreedt. Tot slot kan aanwezigheid van orozuur in de urine wijzen op genetische mutaties in de enzymen voor CPS of NAGS i.p.v. OTC.

Tabel 1 Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ²	Bewijsklasse ³
Batshaw en Brusilow 1980 ³⁴	cohort	N=31	28 patiënten ontvingen peritoneaaldialyse of bloedtransfusie ter behandeling van coma door hyperammonemië. Patiënten werden behandeld met 2 tot 4 mmol arginine per kg per dag	UCD (3 x CPS, 8x OTC, 5x ASS, 4x ASL) hypoargininemia	Plasma arginine waarden en plasma ammoniak concentraties	Bij 19/20 patiënten keerde de plasma arginine waarden terug naar normaal niveau. Daarnaast zijn de plasma ammoniak concentraties binnen 24 uur afgenomen.	Toediening is niet oraal intraveneus. Deze studie is wel meegenomen, omdat de effectiviteit van arginine toediening op ammoniak concentraties werd bepaald.	C
Batshaw 1981 ³³	Case reports	N= 3, leeftijd: 30 mnd., 27 mnd., 8 mnd.	Zowel parenterale als orale toedieningen van 3-4 mmol arginine/kg/dag	ASL, ASS, OTC	Plasma-waarden, hyperammonemië, IQ, en mortaliteit	De patiënten hadden neurologische en mentale achterstand, IQ 55 en 60, en lichte aanvallen van hyperammonemië.	Dit artikel suggereert orale inname van arginine maar een onderbouwing van de specifieke dosering is niet gegeven.	C
Batshaw 1982 ³²	prospectieve open-label studie 7-62 maanden follow-up	N=26	kinderen met aangeboren UCDS. Kinderen met ASL kregen een eiwitarm dieet en arginine (0,5 tot 0,7 gram/kg/dag). Kinderen met ASS	ASL, CPS, OTC, ASS	mortaliteit, neurologische ontwikkeling, hyperammonemië	Van de 26 overleden 4 patiënten. De eindconclusie was dat de behandelingen hyperammonemië leken te beheersen, leven leek te verlengen en de uitkomsten verbeterde. Echter, 6/23 patiënten hadden matige tot	De auteurs merken op dat de neurologische ontwikkeling gerelateerd leek te zijn aan de zwaarte van de hyperammonemië en de duur van de coma.	C

² Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

³ Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ²	Bewijsklasse ³
Msall 1984 ³⁸	Prospectieve, open-label studie	N=26	Kregen daarnaast nog sodium benzoaat en essentiële aminozuren. Kinderen met CPS of OTC kregen sodium benzoate, essentiële aminozuren, melk eiwit en 0,2 g arginine/kg/dag. Eiwitarm dieet + bij CPS en OTC: essentiële aminozuren, citrulline (0,18 gr/kg/dag), Bij ASS en ASL plus natuurlijk eiwit, arginine (0,4-0,7 gr/kg/dag), CPS, OTC en ASS patiënten kregen daarnaast natrium benzoaat, en natrium fenylacetaat	Coma door hyperammonieëmie CPS, OTC, ASS, ASL Complete enzymdeficiëntie	IQ, CT abnormiteiten en duur van de coma door hyperammonieëmie.	zware mentale afwijkingen, 7/23 hadden milde mentale afwijkingen en 10 waren gezond. 19 van de 26 patiënten ervoer tezamen 64 aanvallen van hyperammonieëmie. Welke werden veroorzaakt door teveel eiwitname, onderbreking en van medicatie.	De effectiviteit van de therapie is niet gemeten. Wel is een negatieve associatie gevonden tussen de duur van de coma en hersenbeschadiging. De auteurs pleiten voor vroege inzet van therapie (gedurende de vroegste stadia van hyperammonieëmie) om zo beschadiging te voorkomen.	C
Brusilow 1984 ³¹	case reports	N=3, neonaten van 3 mnd (CPS), 1 mnd (OTC en ASS), en 1 kind van 2 jr (met ASL)	Orale arginine	OTC, ASS, CPS	Ammoniak en glutamine plasma waarden	Bij alle 4 de kinderen stijgen de ammoniak en glutamine niveaus na het stoppen van de orale arginine. CPS deficiëntie: wanneer gestopt wordt met orale toediening van arginine (1 mmol/kg/d) stijgen de plasma ammoniak niveaus 3 voudig	Of de niveaus de grenzen voor de normaalwaarden overschrijden is onduidelijk.	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ²	Bewijs-klasse ³
Uchino 1998 ²⁰	Retrospectieve studie, voor patiënten behandeld van 1978-1995	N= 291 UCD cases	de toegepaste interventies worden niet genoemd	CPS, OTC, ALS, ASS, arginase	overleving, ammoniak niveau, neurologische ontwikkeling	De 5 jaars overleving was 22% voor het neonatale type en 41% voor de "late-onset" vorm. Van de 20 langdurig overlevers met neonatale UCD had 90% matige tot ernstige neurologische aandoeningen t.o.v. 28% v.d. late-onset overlevers. De piekwaarden voor plasma ammoniak gedurende de eerste hyperammonieë aanval waren voorspellend voor de neurologische uitkomst. Wanneer deze lager was dan 180 µmol/L (5x normaal) dan was er geen neurologische schade. Maar wanneer deze hoger was dan 350 µmol/L (10x normaal) stierven de patiënten of hadden zij ernstige neurologische afwijkingen.	De auteurs benadrukken het belang van intensieve behandeling om bloed ammoniak waarden te beheersen vanaf de eerste hyperammonieë aanval. Het effect van de behandeling is echter niet specifiek gemeten.	C
Nicolaidis 2002 ²¹	Retrospectieve studie	N=28, overlevenden met OTC mutaties die sinds 1977 geïdentificeerd zijn.	elwitarm dieet, arginine en alternatieve pathway therapie	OTC deficiëntie, 8 kinderen met "early-onset" en 20 met "late-onset" vorm. De diagnose was gebaseerd op hyperammonieë verlaagde citrulline en arginine conc., en verhoogde oortzuur	IQ, cognitieve ontwikkeling, neurologische ontwikkeling	Na de follow-up waren 8 van deze 20 patiënten met de late-onset vorm neurologisch en cognitief normaal. Daarentegen had meer dan 60% van de kinderen invaliderende neurologische complicaties.	De auteurs rapporteren dat plasma ammoniak concentratie bij diagnose een significante voorspeller was van de uitkomst. Daarnaast dat hersenschade niet alleen door hyperammonieë en encephalopathie lijkt te worden veroorzaakt maar ook door	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ²	Bewijsklasse ³
Bachmann 2003 ²⁰	Retrospectief, open-label, vergelijkend onderzoek 1975-1986	N=88 44 44	eiwitarm dieet (bij 6 patiënten aangevuld met transfusies), of eiwitarm dieet & arginine/citrulline, & essentiële aminozuren & natriumbenzoaat	uitscheiding in urine en werd bevestigd door bepaling van de lever OTC activiteit of genmutaties. Patiënten in coma door hyperammonëmie, enzymafwijkingen in: ASL, ASS, OTC, CPS	Overleving, % zwakzinnige patiënten, en leeftijd bij de eerste symptomen	Overleving was langer in de groep die arginine/citrulline, essentiële aminozuren en benzoaat ontving dan in de groep die dit niet kreeg. De patiënten kregen merendeels de symptomen in de eerste week na geboorte.	glutamine ophoping in het cerebellum en mogelijk door ammoniak zelf.	B
Nagasaka 2006 ¹⁴	Prospectieve, open-label studie	N=7, Leeftijd 3-5 jr.	uit 3maal daags 55-70 mg/kg L-arginine en 250 mg/kg/dag natriumbenzoaat	late-onset OTCD, "late-onset" OTC met eerste tekenen van hyperammonia op leeftijd 1-8 maanden. Bij aanvang van de studie trad hyperammonëmie op; wat was geassocieerd met overgeven en bewusteloosheid.	Het optreden van hyperammonëmie >100 µg/dl plasma ammonia	Gedurende 12 tot 18 maanden na aanvang van therapie nam de frequentie van de aanvallen af tot een derde van de uitgangswaarden. De frequentie was 3 maanden vóór aanvang van de behandeling 5-10 aanvallen en deze was na 18 maanden behandeling 0-3.	M van arginine is 174,2 g/mol, deze dosering lijkt veel lager dan de dosering bij eerdere publicaties. Het is niet duidelijk of de frequentie van de aanvallen aan leeftijd gebonden is.	C
Hackett 2008 ¹²	n=1 studie, placebo-gecontroleerd, duur = 6 weken	N=1	arginine en placebo	OTC	Gemoedstoestand en serumwaarden voor arginine, glutamine	Suggereert dat inname van arginine de gemoedstoestand verbetert. De waarden voor arginine waren gedurende de placebobehandeling binnen de normaalwaarden, maar tijdens uitkomsten zijn niet	De studie suggereert een effect van arginine op plasma arginine en glutamine waarden. Harde klinische uitkomsten zijn niet	C

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ²	Bewijs-klasse ³
Ficioglu 2009 ⁹	retrospectieve studie, follow-up 13-33 jaar	N=13, neonaten	Behandeling bestond uit een dieet met laag eiwitgehalte dieet (1,5 g eiwit/kg/dag). Negen van de 13 kinderen kreeg arginine (25-50 mg/kg/dag).	Alle patiënten waren asymptomatisch bij neonatale detectie van verhoogde arginosuccinate lysase deficiëntie (=ASL).	hyper-ammoniëmie, serumwaarden, mentale ontwikkeling.	de arginine toedieningen erboven. Glutaminewaarden waren lager bij arginine behandeling dan bij placebo Geen van de kinderen ervoer een coma door hyperammoniëmie en de ammoniak niveaus bleven binnen het normale bereik. Alle patiënten hadden plasma arginine niveaus binnen het normale bereik. Van de 13 patiënten vertoonden 8 een normale intellectuele en psychomotorische ontwikkeling. Vijf patiënten vertoonden leerproblemen, waarvan 4 eerder waren opgehouden met het dieet. Verder vertoonden 6 patiënten abnormaliteiten op de EEG.	De onderzoekers vragen zich af in de discussie of L-arginine toediening nodig was. Geen patiënt vertoonde namelijk hyperammoniëmie of haarafwijkingen ("trichorhexis nodosa"), welke volgens de auteurs kunnen reageren op arginine. Noch was er een duidelijk verschil in uitkomsten tussen diegenen die arginine hadden gekregen en diegene zonder arginine behandeling.	C
Mercimek-Mahmutoglu 2010 ⁷	Open-label, observationeel onderzoek.	N=23, neonaten waarbij in een screening ASL was vastgesteld.	eiwitarm dieet + L-arginine supplementie (400-700 mg/kg/dag). Bij het studie einde kregen 8 patiënten nog steeds arginine supplementie, maar in een lagere dosering (nl. 25-150 mg/kg/dag).	Neonaten, deficiënt voor arginosuccinate lysase (ASL). Bij aanvang van de studie waren de ammoniak niveaus en de arginine waarden binnen het normale bereik.	Symptomen: hyper-ammoniëmie, encephalopathie, algehele ontwikkelingsachterstand, spasticiteit, "seizures", autistisch gedrag, psychiatrische problemen, ernstig	Geen van de patiënten vertoonde het ASL fenotype (hyperammoniëmie, encephalopathie, etc.). Wel was er een lichte verhoging in abnormale EEG's en patiënten met een laag gemiddeld IQ t.o.v. de algemene bevolking. Nadat gestopt werd met arginine namen IQ's niet af.	De auteurs vragen zich af of de redelijke uitkomsten kwamen doordat mildere vormen werden behandeld, welke zonder de diagnostische test nooit aan het licht waren gekomen.	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomst- maten	Resultaten	Commentaar ²	Bewijs- klasse ³
Bias is aan de orde voor alle studies. Dit kan zijn informatiebias (door de merendeels open-label opzet) of bias doordat de studiepopulatie zo klein was. BSC= 'best supportive care'								

4. Bespreking

Level of evidence matig

De level of evidence is matig doordat slechts case reports en open label cohort onderzoek gevonden zijn en omdat arginine meestal slechts een onderdeel was van het behandelarsenaal. Zoals in paragraaf 1.d al is aangegeven nemen we hiermee genoegen, omdat er sprake is van een groot aantal beperkende omstandigheden waardoor de wenselijkheid en haalbaarheid van een RCT worden beperkt. Voorwaarde voor vergoeding uit de basisverzekering is dan wel dat de literatuur van lagere evidence consistente positieve resultaten moet laten zien en er sprake is van een vrijwel 'alles of niets effect' of 'direct effect' en een plausibel causaal verband. Uit de literatuur blijkt dat er sprake is van een plausibel causaal verband tussen de pathofysiologie van de aandoening en de werking van arginine. Dit causale verband wordt tevens ondersteund door zowel een 'alles of niets effect' (aangezien een groot deel van de patiënten in leven blijft) en een direct effect op ammoniakconcentraties na toediening van arginine. Hierom, en vanwege de in paragraaf 1.d genoemde overige omstandigheden, concluderen we dat genoegen kan worden genomen met lagere level of evidence.

Plausibel causaal verband en een direct-effect

Vroege inzet bij diagnose

Er zijn aanwijzingen dat de inzet van arginine hoge ammoniakniveaus en hyperammoniëmie kan reduceren en ernstige klinische aandoeningen voorkomt.^{14,20,34} Het bewijs is echter beperkt. Uit een vergelijkend onderzoek kwam naar voren dat overleving langer was in de groep die behandeling met arginine/citrulline, essentiële aminozuren en benzoaat ontving, dan in de groep die dit niet kreeg. Gezien de ernst van de aandoening bevelen experts aan om de behandeling met arginine zo snel en agressief mogelijk in te zetten bij neonataal optreden van ureumcyclusstoornissen om de neurologische uitkomsten voor deze kinderen te verbeteren.⁴¹ Daarnaast is vroegtijdige detectie van belang gezien de mogelijk ernstige gevolgen van ureumcyclus deficiënties. Zo is het aan te bevelen dat als de aandoening zich in de familie voordoet, neonaten te testen voor mogelijke ureumcyclusdefecten.

Enkel genetische testen onvoldoende voor diagnose

Daartegenover staan de patiënten die in een screening waren geïdentificeerd op basis van verminderde activiteit van een ureumcyclusenzym of afwijkende aminozuurwaarden in de urine maar zonder verhoogde ammoniakwaarden en overige symptomen. Uit studies kwam naar voren dat deze patiënten weinig baat leken te hebben van de therapie.^{7,9} Het roept de vraag op of de risico's dusdanig groot zijn dat bepaalde patiënten (diegenen met partiële ureumcyclusdeficiëntie die geen symptomen of abnormale labwaarden hebben voor ammoniak, glutamine, en arginine concentraties) wel behandeld zouden moeten worden.

Conclusie

Samenvattend en op basis van de literatuur beveelt dit rapport aan om arginine (of citrulline afhankelijk van de betrokken enzymen) in te zetten bij aanvang van hyperammoniëmie door enzymdeficiëncies (CPS, OTC, ASL, of ASS) van de ureumcyclus. Daarnaast is inzet van arginine (of citrulline) aanbevolen als onderdeel van de onderhoudsbehandeling na de acute fase. De zorgverlener kan mogelijk de diagnose baseren op resultaten van opeenvolgende testen als in het stroomschema in bijlage 4 (implementatie hiervan in Nederland staat open voor discussie). Gezien mogelijk slechte bijwerkingen bij langdurig hoge concentraties van arginine, raadt dit rapport aan om tijdens de behandeling de serumwaarden voor arginine in de gaten te houden. Verder kan het dragen van een patiëntenkaart te overwegen zijn, zodat bij een aanval de zorgverlener snel tot behandeling kan overgaan. Tot slot lijkt er geen medische noodzaak te zijn om arginine in te zetten bij afwijkingen in de enzymen voor de UCD indien symptomen uitblijven en de ammoniak concentraties binnen de normaalwaarden blijven.

5. Inhoudelijke consultatie

Accordering door geraadpleegde partijen Voor de inhoudelijke consultatie van dit rapport, hebben we de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Vereniging tot bevordering onderzoek Erfelijke Stofwisselingsziekten in het Nederlandse taalgebied (ESNLT) benaderd. Beide organisaties konden zich vinden in de conclusie.

6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk

Conform stand van wetenschap en praktijk Op basis van de resultaten uit de literatuursearch betreffende de effectiviteit van arginine bij ureumcyclusstoornissen, in de wetenschap dat een lagere level of evidence bij deze indicatie acceptabel is, concluderen we dat deze behandeling voldoet aan het criterium 'stand van wetenschap en praktijk'.

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

Behandeling van ureumcyclusstoornissen met arginine		
Referentie	Geincludeerd	Reden van exclusie
<p>Searchdatum: 10-02-2012</p> <p>Databases/websites: Medline (PubMed)</p> <p>Zoektermen: "Urea Cycle Disorders, Inborn/therapy"[Mesh] AND "Arginine/therapeutic use"[Mesh] urea AND cycle AND arginine</p> <p>"Urea/metabolism"[MAJR] AND "Infant, Newborn"[MeSH Terms] AND "Arginine"[Substance Name] Limits: Clinical Trial, Meta-analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, German, Dutch, in process</p>		
1. Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. <i>Genet Med</i> 2012; aheadofprint, Jan. 5.		Betrof geen systematische review
2. Abraham MB, van der Westhuizen J, Khanna V. Arginine extravasation leading to skin necrosis. <i>J Paediatr Child Health</i> 2011; aheadofprint, Apr 29.		Betrof een andere indicatie voor arginine
3. Cederbaum S and Crombez EA. Arginase Deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, and Stephens K. <i>GeneReviews</i> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 2011		Betrof arginase deficiëntie
4. Gomes ME, Santos SE, Vilarinho S, et al. Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2011; aheadofprint, Jan 13.		Betrof arginase deficiëntie
5. Lanpher BC, Gropman A, Chapman KA, Lichter-Konecki U, Urea Cycle Disorders Consortium, and Summar ML. Urea Cycle Disorders Overview. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, and Stephens K. <i>GeneReviews</i> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 2011 via http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217	X	Achtergrondinformatie
6. Erez A, Nagamani SCS, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency-argininosuccinic aciduria and beyond. <i>Am J Med Genet C Semin Med Genet</i> 2011; 157(1): 45-53.		Betrof geen systematische review.
7. Mercimek-Mahmutoglu S, et al. Long-term outcome of patients with argininosuccinate lyase deficiency diagnosed by newborn screening in Austria. <i>Mol Genet Metab</i> 2010;100:24-28.	X	

Behandeling van ureumcyclusstoornissen met arginine		
<p>Searchdatum: 10-02-2012 Databases/websites: Medline (PubMed) Zoektermen: "Urea Cycle Disorders, Inborn/therapy"[Mesh] AND "Arginine/therapeutic use"[Mesh] urea AND cycle AND arginine "Urea/metabolism"[MAJR] AND "Infant, Newborn"[Mesh Terms] AND "Arginine"[Substance Name] Limits: Clinical Trial, Meta-analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, German, Dutch, in process</p>		
		Betrof endogene vorming van stikstofmonoxide
8. Nagasaka H, Tsukahara H, Yorifuji T, et al. Evaluation of endogenous nitric oxide synthesis in congenital urea cycle enzyme defects. <i>Metabolism</i> 2009; 58(3): 278-82.	X	
9. Ficioglu C, et al. Argininosuccinate lyase deficiency: longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening. <i>Mol Genet Metab</i> 2009; 98:273-277.	X	
10. Coman D, Yapilto-Lee J, Boneh A. New indications and controversies in arginine therapy. <i>Clin Nutr</i> 2008; 27(4): 489-96.		Het effect van arginine op de behandeling is niet geanalyseerd
11. Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, et al. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. <i>Mol Genet Metab</i> 2008; 94(4): 397-402.	X	
12. Hackett A, Gillard J, Wilcken B. n of 1 trial for an ornithine transcarbamylase deficiency carrier. <i>Mol Genet Metab</i> 2008; 94(2): 157-61.	X	
13. Enns GM, Berry SA, Berry GT, et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. <i>N Engl J Med</i> 2007; 356(22): 2282-92.	X	Achtergrondinformatie, betrof m.n. phenylacetaat en benzoaat en de behandeling van acute aanvallen
14. Nagasaka H, Yorifuji T, Murayama K, et al. Effects of arginine treatment on nutrition, growth and urea cycle function in seven Japanese boys with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. <i>Eur J Pediatr</i> 2006; 165(9): 618-24.	X	
15. Scaglia F and Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. <i>Am J Med Genet C Semin Med Genet</i> 2006; 142C(2): 113-20.		Betrof arginase
16. Crombez EA and Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. <i>Mol Genet Metab</i> 2005; 84(3): 243-51.		Betrof arginase
17. Scaglia F, Brunetti-Pierri N, Kleppe S, et al. Clinical consequences of urea cycle enzyme deficiencies and potential links to arginine and nitric oxide		Betrof geen systematische review

Behandeling van ureumcyclusstoornissen met arginine		
<p>Searchdatum: 10-02-2012 Databases/websites: Medline (Pubmed) Zoektermen: "Urea Cycle Disorders, Inborn/therapy"[Mesh] AND "Arginine/therapeutic use"[Mesh] urea AND cycle AND arginine "Urea/metabolism"[MAJR] AND "Infant, Newborn"[Mesh Terms] AND "Arginine"[Substance Name] Limits: Clinical Trial, Meta-analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, German, Dutch, in process</p>		
metabolism. J Nutr 2004; 134(10 Suppl): 2775S-82S.		
18. Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 2004; 81 Suppl 1, S86-S91.		Betrof geen systematische review
19. Morris SMJ. Recent advances in arginine metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004; 7(1): 45-51.		Betrof geen systematische review
20. Bachmann C. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. Eur J Pediatr 2003; 162 Suppl 1, S29-S33.	X	
21. Nicolaidis P, D. Liebsch, N Dale et al. Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency 2002; 86:54-6.	X	
22. Mian A and Lee B. Urea-cycle disorders as a paradigm for inborn errors of hepatocyte metabolism. Trends Mol Med 2002; 8(12): 583-9.		Betrof geen systematische review
23. Leonard JV and Morris AAM. Urea cycle disorders. Semin Neonatol 2002; 7(1): 27-35.		Betrof geen systematische review
24. Morris SMJ. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. Annu Rev Nutr 2002; 22, 87-105.		Betrof vooral arginases en cDNA analyses
25. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. J Pediatr 2001; 138(1 Suppl): S30-S39.		Betrof geen systematische review
26. Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. J Pediatr 2001; 138(1 Suppl): S46-S54.	X	
27. Schwarz S, Schwab S, Hoffmann GF. [Enzyme defects of the urea cycle in differential acute encephalopathy diagnosis in adulthood. Diagnosis and current therapy concepts] 1999; 70(2): 111-8.		Betrof diagnosestelling en niet arginine behandeling
28. Feillet F and Leonard JV. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis 1998; 21 Suppl 1, 101-11.		Betrof andere middelen

Behandeling van ureumcyclusstoornissen met arginine		
<p>Searchdatum: 10-02-2012 Databases/websites: Medline (Pubmed) Zoektermen: "Urea Cycle Disorders, Inborn/therapy"[Mesh] AND "Arginine/therapeutic use"[Mesh] urea AND cycle AND arginine "Urea/metabolism"[MAJR] AND "Infant, Newborn"[MeSH Terms] AND "Arginine"[Substance Name] Limits: Clinical Trial, Meta-analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, German, Dutch, in process</p>		
29. Uchino T, Endo F, and Matsuda I Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. J. Inher. Metab. Dis. 1998; 21:151-9.	X	
30. Beaumier L, Castillo L, Ajami AM, et al. Urea cycle intermediate kinetics and nitrate excretion at normal and "therapeutic" intakes of arginine in humans. Am J Physiol 1995; 269(5 Pt 1): E884-E896.		Betrof gezonde vrijwilligers
31. Brusilow SW. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. J Clin Invest 1984; 74(6): 2144-8.	X	
32. Batshaw ML, Brusilow S, Waber L, et al. Treatment of inborn errors of urea synthesis: activation of alternative pathways of waste nitrogen synthesis and excretion. N Engl J Med 1982; 306(23): 1387-92.	X	
33. Batshaw ML, Painter MJ, Sproul GT, et al. Therapy of urea cycle enzymopathies: three case studies. Johns Hopkins Med J 1981; 148(1): 34-40.	X	
34. Batshaw ML and Brusilow SW. Treatment of hyperammonemic coma caused by inborn errors of urea synthesis. J Pediatr 1980; 97(6): 893-900.	X	
35. Kraus H, Stubbe P, von Berg W. Effects of arginine infusion in infants: increased urea synthesis associated with unchanged ammonia blood levels. Metabolism 1976; 25(11): 1241-7.		Betrof niet de ureumcyclus deficiëntie
36. Carton D, De Schrijver F, Kint J, et al. Argininosuccinic aciduria. Neonatal variant with rapid fatal course. Acta Paediatr Scand 1969; 58(5): 528-34.		Betrof de stoornis ipv arginine toediening
37. Hooft C, Carton D, De Schrijver F. Congenitale metabole stoornissen van de ureumcyclus. Verh K Vlaam Acad Geneesk Belg 1969; 31(1): 27-52.		Betrof de stoornis ipv arginine toediening
38. Msall M, Batshaw ML, Suss R, et al. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis NEJM 1984; 1500-1505.	X	

Behandeling van ureumcyclusstoornissen met arginine		
<p>Searchdatum: 10-02-2012 Databases/websites: Medline (Pubmed) Zoektermen: "Urea Cycle Disorders, Inborn/therapy"[Mesh] AND "Arginine/therapeutic use"[Mesh] urea AND cycle AND arginine "Urea/metabolism"[MAJR] AND "Infant, Newborn"[MeSH Terms] AND "Arginine"[Substance Name] Limits: Clinical Trial, Meta-analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, German, Dutch, in process</p>		
39. Knoester PD, Verweij SL, Kiezebrink-Lindenhovius HH. Pharm. Weekbl 2000; 135(7):226-31.	X	
40. The physician's guide to urea cycle disorders. National organisation for rare disorders (NORD) 2012.	X	
41. McBride KL, Miller G, Carter S, et al. Developmental outcomes with early orthotopic liver transplantation for infants with neonatal-onset urea cycle defects and a female patient with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. Pediatrics 2004; 114:523-6.	X	
42. Visser G, Bakker H. Uitbreiding neonatale screening Medisch Contact 2006; 61(8):336-7.	X	
43. Farmacotherapeutisch rapport natriumfenylbutyraat (Ammonaps®). 2012; CVZ, Diemen.	X	

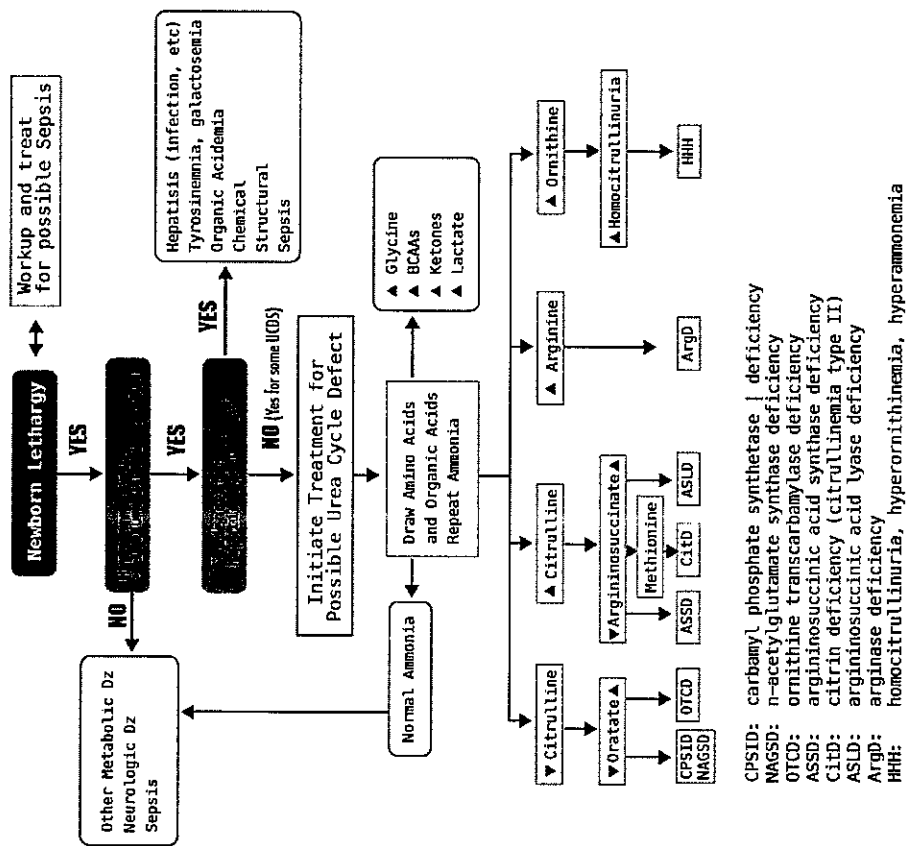
Bijlage 2: Overzicht van standpunten/rapporten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
CFH ¹³	Farmacotherapeutisch rapport natriumfenylbutyraat (Ammonaps [®])	Natriumfenylbutyraat kan worden ingezet bij de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen als bijkomende therapie toegevoegd aan ondersteunende zorg, bestaand uit een eiwitarm dieet en aminozuursupplementen.	2012

Bijlage 3: Overzicht van richtlijnen

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
The National Organization for Rare Disorders (NORD) ⁵	Uitgebreid overzicht van de oorzaak, de symptomen en de diagnosestelling bij ureumcyclusstoornissen. De richtlijn beveelt aan om arginine (of citrulline bij NAGS, OTC, en CPS) in te zetten tijdens de acute fase en te vervolgen met de onderhoudsfase. Ook mogelijke bijwerkingen door arginine worden benoemd en de richtlijn beveelt een kaart voor noodgevallen aan,	2012
NIH, GeneReviews. ⁴⁰	Aanbevelingen betreffende de diagnose, de preventie en behandeling van de ziekte..Arginine behandeling van 200 mg/kg bij CPC en OTC en 600 mg/kg arginine bij ASL en ASS. Voor patiënten boven de 20 kg worden doseringen per m ² genoemd.	2011

Bijlage 4: Testen voor de diagnose van ureumcyclus deficiënties⁵
Diagnostic Flow Chart for
Acute Hyperammonemia



CPSID: carbamyl phosphate synthetase I deficiency
 NAGSD: n-acetylglutamate synthase deficiency
 OTCD: ornithine transcarbamylase deficiency
 ASSD: argininosuccinic acid synthase deficiency
 C1FD: citrin deficiency (citrullinemia type II)
 ASLD: argininosuccinic acid lyase deficiency
 ArgD: arginase deficiency
 HHH: homocitrullinuria, hyperornithinemia, hyperammonemia

Bijlage 5

Wet- en regelgeving

Bijlage 5 Wet- en regelgeving hoofdstuk 3 en 4

Volgnummer 2012095997

Wet- en regelgeving bij hoofdstuk 3

Warenwetbesluit Voedingssupplementen

Definitie voedings-supplement

Voedingssupplementen zijn eet- en drinkwaren die zijn bedoeld als aanvulling op de normale voeding, een geconcentreerde bron vormen van één of meer microvoedingsstoffen (vitaminen en mineralen) of van andere stoffen met een voedingskundig of fysiologisch effect (bijvoorbeeld kruiden of aminozuren). Ze worden verhandeld in voor inname bestemde kleine eenheidshoeveelheden, bijvoorbeeld in de vorm van een pil of capsule¹.

Warenwet

Voedingssupplementen vallen in Nederland onder de Warenwet (Warenwetbesluit 'Voedingssupplementen'). In het Warenwetbesluit 'Voedingssupplementen' wordt een onderscheid gemaakt tussen:

- a. microvoedingsstoffen: vitamines en mineralen
- b. voedings-supplementen: eet- en drinkwaren die:
 - 1) bedoeld zijn als aanvulling op de normale voeding;
 - 2) een geconcentreerde bron vormen van één of meer microvoedingsstoffen of van andere stoffen met voedingskundig of fysiologisch effect; en
 - 3) verhandeld worden in voor inname bestemde afgemeten kleine hoeveelheden.

In het Warenwetbesluit Voedingssupplementen is geregeld aan welke voorwaarden de bereiding van voedingssupplementen moet voldoen. Volgens artikel 3 van het besluit mogen uitsluitend microvoedingsstoffen en verbindingen gebruikt worden die daarvoor zijn aangewezen. De aanwijzing van de microvoedingsstoffen en de verbindingen vindt plaats bij ministeriële regeling, de Warenwetregeling Voedingssupplementen. Op grond van artikel 1, eerste lid van de regeling wordt bij de bereiding van voedingssupplementen uitsluitend gebruik gemaakt van de in bijlage 1 genoemde vitamines en mineralen, in de in bijlage 2 genoemde vormen.

Voedings-supplement versus geneesmiddel

Voedingssupplementen zijn geen geneesmiddelen, ook al lijken ze er door de vorm van toediening wel vaak op. Voedingssupplementen mogen geen ingrediënten bevatten die op grond van de Geneesmiddelenwet als geneesmiddel kunnen worden gezien. Geneesmiddelen moeten geregistreerd zijn voordat zij mogen worden afgeleverd, en mogen alleen verhandeld worden door vergunninghouders, bijvoorbeeld apothekers (alle geneesmiddelen) en drogisterijen (alleen

zelfzorggeneesmiddelen, geen geneesmiddelen op recept). Voedingssupplementen mogen op grond van artikel 19 en 20 van de Warenwet geen medische claims voeren. Ze mogen niet aangeprezen worden met vermeldingen of voorstellingen, die aan de waar eigenschappen toeschrijven inzake het voorkomen, behandelen of genezen van een ziekte van de mens, of die toespelingen maken op zodanige eigenschappen.' Het CVZ concludeert dat indien een voedingssupplement een geneesmiddel bevat, geen sprake is van een voedingssupplement maar van een geneesmiddel.

Geneesmiddelenwet

In de Geneesmiddelenwet is in artikel 1, eerste lid sub b een geneesmiddel als volgt gedefinieerd:

Definitie geneesmiddel

Geneesmiddel: een substantie of een samenstel van substanties die bestemd is om te worden toegediend of aangewend voor dan wel op enigerlei wijze wordt gepresenteerd als zijnde geschikt voor:

1° het genezen of voorkomen van een ziekte, gebrek, wond of pijn bij de mens,

2° het stellen van een geneeskundige diagnose bij de mens, of

3° het herstellen, verbeteren of anderszins wijzigen van fysiologische functies bij de mens door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen.

Registratie

Een geneesmiddel mag alleen in Nederland in de handel worden gebracht als de fabrikant over een handelsvergunning beschikt. Deze aanvragen worden beoordeeld door het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG). Het is ook mogelijk dat er een handelsvergunning wordt afgegeven door de European Medicines Agency (EMA). In dat geval wordt in de vergunning aangegeven voor welke lidstaten de vergunning geldt. Als deze vergunning ook geldig is in Nederland is een registratieprocedure bij het CBG niet nodig. Alle middelen die als geneesmiddel geregistreerd zijn, hebben een zogenaamd R.V.G.-nummer, dat op alle fabrieksverpakkingen is afgedrukt.

Voedingssupplementen zijn niet als geneesmiddel geregistreerd en hebben dus geen RVG-nummer. Er is pas sprake van een 'geneesmiddel' indien het geregistreerd is door het CBG.

GVS

Uit registratie van een geneesmiddel volgt niet meteen toelating tot het verzekerde pakket, oftewel tot het Geneesmiddelenvergoedingensysteem (GVS). In hoofdstuk 5 staat beschreven op welke wijze de aanspraak op geneesmiddelen in de Zorgverzekeringswet (Zvw) en aanverwante wetgeving is geregeld.

Wet- en regelgeving bij hoofdstuk 4

Zorgverzekeringswet

In artikel 10, onder a, van de Zorgverzekeringswet (Zvw) is bepaald dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan geneeskundige zorg inhoudt.

Artikel 11, derde lid, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering (Bzv).

Besluit zorgverzekering

Artikel 2.1

In artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv is bepaald dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg.

In artikel 2.1, derde lid van het Bzv is bepaald dat een verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht heeft voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Artikel 2.4 Geneeskundige zorg

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw (artikel 2.4, eerste lid, Bzv). Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch-specialisten, klinisch psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, met uitzondering van de zorg zoals tandarts-specialisten die plegen te bieden, alsmede paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6. die plegen te bieden.

Artikel 2.8 Farmaceutische zorg

In artikel 2.8 van het Bzv is de aanspraak op farmaceutische zorg omschreven. Er bestaat aanspraak op de bij ministeriële regeling aangewezen *geregistreerde* geneesmiddelen voor zover deze zijn aangewezen door de zorgverzekeraar.

Geregistreerd

Een extramuraal geneesmiddel dient dus (naast te zijn opgenomen in het GVS) *geregistreerd* te zijn om in aanmerking te komen voor vergoeding. Een uitzondering op de registratieplicht is gemaakt in artikel 2.8, eerste lid, onderdeel b, sub 3°. In geval er sprake is van een patiënt die lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners bestaat aanspraak op een niet geregistreerd geneesmiddel mits die in de handel is in een andere lidstaat of in een derde land en op verzoek van een arts binnen het grondgebied van Nederland wordt gebracht.

1 op de 150.000

Dieetpreparaat

Op basis van artikel 2.8 bestaat ook aanspraak op polymere, oligomere, monomere en modulaire

dieetpreparaten. Dieetpreparaten hoeven ook niet geregistreerd te zijn om voor vergoeding in aanmerking te komen. Dieetpreparaten kunnen bij bepaalde indicaties op grond van artikel 2.8, eerste lid, sub c Bzv voor vergoeding in aanmerking komen.

Het CVZ-rapport ' Vergoeding kosten dieetvoeding medisch gebruik' (2008) geeft de volgende definitie aan een dieetpreparaat. Een dieetpreparaat is dieetvoeding die zowel chemisch als fysisch is gewijzigd ten opzichte van gewone voeding. Een voorbeeld van een dieetpreparaat is sondevoeding.

¹ <http://www.vwa.nl/actueel/bestanden/bestand/10355> (informatieblad 43/25 februari 2009 Voedsel en waren autoriteit)

Bijlage 6

Reacties partijen

College voor Zorgverzekeringen
t.a.v. de heer drs. A.H.J. Moerkamp
Postbus 320
1110 AH Diemen

10 september 2012
Ref. AK/svp, U 12-358

Onderwerp: Consultatie rapport "Voedingssupplementen" van het College voor Zorgverzekeringen

Geachte heer Moerkamp,

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) maakt graag gebruik van de gelegenheid om te reageren op het concept rapport Voedingssupplementen van het College voor zorgverzekeringen. De reactie van de sectie metabole ziekten van de NVK wordt hier integraal overgenomen.

Met veel belangstelling en ook instemming hebben wij het zorgvuldige rapport gelezen van CVZ betreffende een reactie op de brief van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) d.d. 12 december 2011. Hierbij ontvangt u onze reactie en aanvullingen.

VWS verzocht CVZ te onderzoeken of voedingssupplementen in het basispakket opgenomen dienen te worden en of ze voldoen aan het criterium "stand van wetenschap en praktijk".

We kunnen ons volledig vinden in de eindconclusie van het rapport op pagina 18 met als conceptadvies "Op basis van toetsing aan de pakketprincipes zijn we van mening dat deze middelen voor vergoeding in aanmerking zouden moeten komen. We adviseren de minister daarom deze middelen te vergoeden en wel vanuit de te verzekeren prestatie 'geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden'. Hiervoor is geen wetswijziging noodzakelijk".

De brief van VWS betrof een reactie op een brief van prof. dr. F.A. Wijburg, kinderarts metabole ziekten van het Emma Kinderziekenhuis in Amsterdam.

Prof. Wijburg signaleerde in zijn brief dat de vergoeding voor medicatie van een aantal metabole ziekten niet op de lijst van GVS staat en dat deze medicatie wordt gezien als voedingssupplementen, waardoor de verzekering niet gehouden is aan de vergoeding. Dit levert voor de familieleden en patiënten, maar ook voor betrokken metabole artsen een vaak moeizame strijd op. Meestal wordt na de nodige correspondentie uiteindelijk een machtiging op coulance basis voor één jaar verkregen, maar soms lukt dit niet en blijft de verzekering vergoeding afwijzen zodat de patiënt, ondanks het feit dat deze voedingssupplementen door de internationale beroepsgroep erkend wordt als medicatie voor de betreffende ziekte, de medicatie zelf moet betalen.

In zijn brief noemt Prof. Wijburg een drietal voorbeelden: biotine (vitamine H), arginine (een aminozuur) en thiamine (vitamine B1) De genoemde voorbeelden zijn door CVZ getoetst volgens de genoemde criteria en zoals op pagina 18 van het rapport wordt gesteld: "We concluderen dat deze middelen vallen onder de te verzekeren prestatie medisch-specialistische zorg. Doordat is voldaan

NVK

aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en 'plegen te bieden' komen deze middelen voor vergoeding in aanmerking bij de indicaties BTD (biotine), PHDC deficiëntie (thiamine) en ureumcyclus enzymdeficiëntie (arginine)".

Op pagina 3 van het rapport wordt gemeld "Na een gesprek met kinderarts metabole ziekten prof.dr. F.A Wijburg van het AMC bleek dat er nog ongeveer 15-20 andere voedingssupplementen bij stofwisselingsziekten bestaan waarbij sprake is van een vergoedingsprobleem. Afgesproken is dat we de drie genoemde middelen beoordelen en bekijken op welke plaats in de wet- en regelgeving deze middelen thuishoren. De kinderartsen metabole ziekten zullen de overige voedingssupplementen in kaart brengen inclusief de bijbehorende wetenschappelijke literatuur".

In de brief van VWS wordt gesteld: "Indien aan de wettelijke criteria is voldaan zouden deze middelen eveneens voor vergoeding in aanmerking kunnen komen".

In de bijlage ontvangt u van de sectie metabole ziekten van de NVK de lijst met overige op dit moment internationaal erkende soortgelijke voedingssupplementen voor de genoemde groep van aandoeningen. De sectie metabole ziekten heeft de medicatie verdeeld per expertisecentrum en zal, eventueel onder begeleiding van een lid van de commissie die het huidige rapport van CVZ heeft gemaakt, een soortgelijk verslag maken over de noodzaak van de overige voedingssupplementen als medicatie voor zeldzame metabole ziekten.

Aan de lijst van voedingssupplementen zijn ook een aantal dieetpreparaten toegevoegd waarmee herhaaldelijk problemen met vergoeding zijn ondanks de duidelijke indicaties. Waarschijnlijk valt dit onder een andere regelgeving, maar de indicatie geldt wel voor dezelfde groep van zeldzame metabole ziekten en kan wellicht in deze procedure worden meegenomen.

Gezien het feit dat de behandeling van nieuw ontdekte metabole ziekten zich moeilijk laat toetsen lijkt jaarlijkse actualisatie van de lijst een aanbeveling.

Een onduidelijkheid in het rapport geldt het commentaar op pagina 15. Daar wordt gesteld bij punt 5d 'Uitvoerbaarheid': "Patiënten zullen het niet waarderen indien ze voor deze middelen speciaal naar het ziekenhuis moeten. Zeker omdat deze zorg alleen door gespecialiseerde ziekenhuizen (UMC's) geleverd wordt en de reisafstanden voor patiënten flink kunnen oplopen".

Dit is in de praktijk nooit aan de orde. Het overleg over de afleveringsvorm vindt zo nodig plaats tussen de ziekenhuisapotheker en de lokale apotheek. In principe moeten alle genoemde voedingssupplementen ook door een lokale apotheek geleverd kunnen worden en hoeven patiënten of hun verzorgers daarvoor niet extra te reizen.

In het rapport wordt op pagina 8 genoemd dat er jaarlijks 800 nieuwe patiënten bij komen. Dat is een relatief hoog getal en hangt af van het aantal ziekten wat wordt meegerekend. In de "Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseaseses" (www.ddrmd.nl) de diagnose registratie die door de klinische metabole centra wordt bijgehouden en waarin ook de uitkomst van de neonatale screening op metabole ziekten wordt geregistreerd ligt dit gemiddeld rond 300 – 400. De kostenberekening zal derhalve naar alle waarschijnlijkheid lager uitkomen.

Met belangstelling ziet de NVK de definitieve eindconclusie van het rapport tegemoet.

Zoals hierboven aangegeven werken de experts van de sectie metabole ziekten van de NVK graag mee aan het vervolg van het rapport voor de nog niet beschreven en in bijlage genoemde supplementen bij de behandeling van kinderen met stofwisselingsziekten. U kunt daarvoor contact opnemen met Patty Smit, secretaresse, smit@nvk.nl.

NVK

Met collegiale hoogachting, tekent,
mede namens de voorzitter en secretaris van de sectie metabole ziekten van de NVK
Mw. dr. G. Visser, kinderarts metabole ziekten
Mw. dr. M. Williams, kinderarts metabole ziekten

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A.J. Kok', written over a horizontal line.

A.J. Kok, kinderarts
Voorzitter Beroepsbelangencommissie NVK

NVK

Bijlage Voedingssupplementen en gerelateerde medicatie voor metabole ziekten (2012)

* in huidige rapport CVZ goedgekeurd

Vitamines

Indicatie:

vitamine transporterdefecten,
vitamine metabolisme stoornissen (NB soms noodzaak tot specifieke vitameer),
co-factor deficiëntie bij vetzuuroxidatiedefecten en aminozuurstofwisselingsziekten,
erfelijke resorptie stoornissen,
door metabole ziekte dieet gerelateerde beperkte intake

Vitamine B1	thiamine*
Vitamine B2	riboflavine
Vitamine B3	nicotinamide
Vitamine B6	pyridoxine pyridoxaalfosfaat
Vitamine B12 (Vitamine B11)	hydroxy- cobalamine i.m. / cyano-cobalamine p.o. foliumzuur folinezuur
Vitamine H	biotine*
Vitamine A	retinol
Vitamine D	cholecalciferol 25-hydroxy cholecalciferol
Vitamine K	i.h.a. vitamine K concentraat

Aminozuren

Indicatie:

- aminozuur biosynthese defecten,
- aminozuurstofwisselingsziekten,
- aminozuur transporterdefecten

Arginine*
Glycine
L-citrulline
L-serine
5-hydroxytryptofaan
S-adenosyl methionine

NVK

Overige

	Indicatie:
Creatine monohydraat	creatine transporterdefecten
Cystadane Betaine	homocystinurie
Nitisinon (ntbc)	tyrosinemie type 1
Natriumbenzoaat	stofwisselingsziekten leidend tot hyperammoniëmie
Fenylbutyraat	stofwisselingsziekten leidend tot hyperammoniëmie
L-carnitine	organische zuur syndromen, vetzuuroxidatie defecten, mitochondriële ademhalingsketen defecten
D-mannose	Congenital Disorder of Glycosylation type 1b (CDG1b)
Chenodeoxycholzuur	Cerebrotendineuze xanthomatose (CTX)

Dieetpreparaten

Indicatie:

- glycogeenstapelingsziekten,
- gluconeogenese defecten,
- aminozuurstofwisselingsziekten,
- vetzuuroxidatie defecten,
- defecten oxidatieve fosforylering

Dextrine maltose

Glycosade

MCT (medium chain triglycerids) vet

Protifar

CVZ

Betreft concept rapport voedingssupplementen 2012
Kenmerk UBR 85-12
Datum 6-9-2012

Geachte mevrouw Link,

Hartelijk dank voor het toezenden van de rapportages omtrent voedingssupplementen voor stofwisselingsziekten.

Wij zijn het met de conclusies van de rapporten grotendeels eens. We zijn verheugd dat in de achtergrond rapportages onze suggestie om de vergoeding van dit soort middelen te verbinden aan het voorschrift van een specialist in metabole ziekten, wordt vermeld, hoewel vervolgens wordt opgemerkt dat dat niet vanwege de zorgverzekeringswet kan worden ingevuld. (Alleen het “Wat” en “Wanneer” maken deel uit van de zorgverzekeringswet, stelt u en niet het “door wie”) Wij hopen dan ook dat zorgverzekeraars deze verantwoordelijkheid oppakken en met ons van mening zijn dat de behandeling van stofwisselingsziekten (met of zonder voedingssupplementen) thuishoort in een academisch centrum bij een specialist in metabole ziekten. Wij blijven bij het standpunt dat het voor alle partijen beter zou zijn wanneer de behandeling geconcentreerd zou zijn bij specialisten in metabole ziekten.

Daarnaast vinden wij het jammer dat het rapport zich beperkt tot de drie middelen die destijds in de richting van het ministerie van VWS uitdrukkelijk als voorbeeld van de vergoedingsproblematiek van middelen, al dan niet geregistreerd als geneesmiddel, die worden ingezet om symptomen van stofwisselingsziekten te bestrijden, zijn genoemd.

Hiermee wordt, ondanks de doorwrochte achtergrond rapportages die voor deze drie ziekten, worden geleverd, niet alle problematiek rondom de beschikbaarheid van soortgelijke middelen, die worden toegepast voor andere stofwisselingsziekten, opgelost.

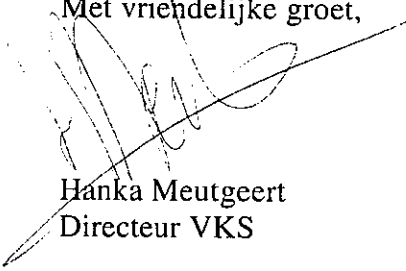
Juist het verbinden van de inzet van specifieke stoffen aan het voorschrift van een specialist in metabole ziekten, zou voor meerdere aandoeningen in de praktijk een groot verschil

maken. De specialist kan dan voorschrijven wat vanuit de stand van wetenschap en praktijk voor de betreffende ziekte en patiënt geëigend is. De bewijskracht is in alle gevallen gelijk aan wat er ook in de uitgewerkte voorbeelden wordt gevonden. De bureaucratie wordt tot een minimum beperkt doordat het oordeel hierover aan de specialist in metabole ziekten wordt overgelaten. De huidige praktijk is dat specialisten telkens weer het beschikbare bewijs opsturen naar verzekeraars, maar dat hun voorschrift toch telkens weer aan de verzekerde wordt afgewezen. Als deze rapporten de conclusies niet algemeen verbindend verklaren voor soortgelijke ziekten, zal dit, behalve voor de uitgewerkte ziekten en voorbeelden, niet veranderen.

Tijdens het onderzoek zoals beschreven in de achtergrond rapportages, is vastgesteld dat de registratie van deze middelen kan verschillen. Vaak is het daarom de eerste reflex van verzekeraars om dit soort middelen niet te vergoeden. Omdat ze niet in het GVS zitten, omdat het om een aminozuur gaat, of omdat er ook OTC-middelen zijn die dezelfde stof bevatten, zij het in een andere dosering.

Wij willen dan ook aanbevelen om in de onderhavige rapportage duidelijker aan te geven dat er nog andere middelen worden voorgeschreven bij stofwisselingsziekten waarvoor mutatis mutandis dezelfde argumenten wat betreft, plaatsbepaling, noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid gelden. Ter informatie sturen wij een lijstje mee van de middelen waarover bij ons vergoedingsproblemen zijn gemeld. Zonder de bijbehorende ziekten, maar die kan iedere specialist in metabole ziekten u zo opsommen.

Met vriendelijke groet,



Hanka Meutgeert
Directeur VKS

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
t.a.v. Mw. Drs. A J Link

Secretariaat ESN
Mevr. Anita J.M. Kerkhof – van Loon
UMC St Radboud
Afd. Juristen Concernstaf
Strategieontwikkeling, Huispost 660
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

E-mail: info@esnlt.org

Datum: 12 september 2012

Onderwerp: reactie op rapport 'Voedingssupplementen' van College van Zorgverzekeringen

Geachte collega,

Met veel belangstelling hebben wij het zorgvuldige rapport gelezen van CVZ betreffende een reactie op de brief van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) d.d. 12 december 2011. Bijgaande zenden wij u onze reactie.

VWS verzocht CVZ te onderzoeken of voedingssupplementen in het basispakket opgenomen dienen te worden en of ze voldoen aan het criterium "stand van wetenschap en praktijk".

De brief van VWS betrof een reactie op een brief van prof. dr. F.A. Wijburg, kinderarts metabole ziekten van het Emma Kinderziekenhuis. Hij signaleerde in zijn brief dat de vergoeding voor medicatie van een aantal erfelijke metabole ziekten wordt gezien als voedingssupplementen waardoor de verzekering niet gehouden is aan de vergoeding. Dit levert voor de betrokkene gezinnen en metabole artsen een moeizame strijd op. Vaak blijft de verzekering vergoeding afwijzen, ondanks het feit dat deze voedingssupplementen door de internationale beroepsgroep erkend worden als medicatie voor de betreffende ziekte, zodat de patiënt of de ouders de medicatie zelf moet betalen.

We kunnen ons volledig vinden in de eindconclusie van het rapport. Op dit moment zijn er een drietal voorbeelden: biotine (vitamine H), arginine (een aminozuur) en thiamine (vitamine B1) getoetst. Doordat is voldaan aan wettelijke criteria 'stand van de wetenschap en praktijk' en 'plegen te bieden'

Dr. Gajja S. Salomons
Dr. André B.P. van Kuilenburg
Dr. Leo A.J. Kluijtmans
Prof. dr. Linda De Merleir
Dr. M. Estela Rubio Gozalbo

Voorzitter
Secretaris
Penningmeester
Bestuurslid
Bestuurslid

g.salomonsta@vumc.nl
a.b.vankuilenburg@amc.nl
l.kluijtmans@labgk.umcn.nl
Linda.demerleira@uzbrussel.be
mruboa@paed.azm.nl

komen deze middelen voor vergoeding in aanmerking bij de indicaties BTD (biotine), PHDC deficiëntie (thiamine) en ureumcyclus enzymdeficiëntie (arginine).

Er bestaan 15-20 andere voedingssupplementen bij stofwisselingsziekten waarbij sprake is van een vergoedingsprobleem. In de brief van VWS wordt gesteld dat "Indien aan de wettelijke criteria is voldaan zouden deze middelen eveneens voor vergoeding in aanmerking kunnen komen". De sectie kinderartsen metabole ziekten zal een soortgelijk verslag maken over de noodzaak van de overige voedingssupplementen als medicatie voor zeldzame metabole ziekten.

Met belangstelling zien wij de definitieve eindconclusie van het rapport tegemoet en werken graag mee aan de verdere afronding.

Met collegiale hoogachting,

Dr. M E Rubio
Kinderarts metabole ziekten,
ESN bestuurlid, namens de ESN

Gemelde vergoedingsproblemen via VKS register en enquête

Natrium-fenyl-butyraat [Ammonaps]

Arginine

Biotine

Carnitene

Creatine

Cystadane [Betaine]

Glucamylase, Invertase [Bi-myconase]

Glycine

D-Mannose

Melatonine

Nicotinamide (B3)

Riboflavine (B2)

SAM (S adenosylmethionine)

Thiamine (B1)

Vitamine B6 (pyridoxine)

Vitamine B12 (cobalamine)

Chenodeoxycholzuur [Xenbilox]

Dieetproducten/preparaten met vergoedingsproblemen

-Fantomalt

- Protifar

- Glycosade

- Resource dextrine maltose

- Calogen

- Liquigen

- MCT producten

- Monogen (melk)

Beste mevrouw Link,

De NFU is positief over het concept rapport 'Voedingssupplementen', waarin CVZ tot de conclusie komt dat biotine, arginine en thiamine vallen onder de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Wel is het voor ons van belang dat een en ander goed in de bekostigingssystematiek zal worden verwerkt. Ook willen we nog opmerken dat de problematiek speelt bij meer voedingssupplementen.

Vriendelijke groet,

Drs. Reineke Poll
senior beleidsadviseur

Geachte mevrouw Link,

Graag reageren we op de consultatie voedingssupplementen die u ons in augustus heeft toegestuurd.

In het algemeen dringen we erop aan om een terughoudend beleid te voeren ten aanzien van het opnemen in het pakket van vrij in de handel verkrijgbare middelen. Echter door de betreffende voedingssupplementen aan te wijzen als medisch specialistische zorg denken we dat de aanspraak beperkt kan worden tot de patiënten die op deze middelen zijn aangewezen. Binnen de financiering van de eerstelijns gezondheidszorg zien we in ieder geval geen mogelijkheden om dit soort middelen op te nemen.

ZN kan zich in dit dossier dus vinden in het advies van het CVZ.

Met vriendelijke groet,

Anneloes Sonneveldt
Beleidsadviseur zorg
Zorgverzekeraars Nederland (ZN)